(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392104 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2023.11.14**

(22) Дата подачи заявки
**2022.01.24**

(51) Int. Cl. ***C07K 16/30*** (2006.01)
***C07K 16/28*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

## (54) БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ PSMA, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/142,921; 63/165,448**
(32) **2021.01.28; 2021.03.24**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2022/050589**
(87) **WO 2022/162518 2022.08.04**
(88) **2022.09.09**

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

(72) Изобретатель:
**Макдевитт Тереза, Сингх Санджая, Бродёр Скотт Р., Херцог Дженнифер, Ян Даньлинь (US)**

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

(57) В настоящем документе в определенных аспектах предложены антитела, которые связываются с PSMA, а также рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. В настоящем документе также в определенных аспектах предложены мультиспецифические антитела, которые связываются с PSMA и CD3, а также рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. Также предложены способы получения и применения антител.

202392104 A1

202392104 A1

# БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ PSMA, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество по заявке на патент США № 63/142,921, поданной 28 января 2021 г.; и по заявке на патент США № 63/165,448, поданной 24 марта 2021 г., описание каждой из которых в полном объеме включено в настоящий документ путем ссылки.

## ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который отправляется в электронном виде через EFS-Web в виде перечня последовательностей в формате ASCII в файле «14620-625-228_SL.txt» с датой создания 7 января 2022 г. и размером 561 620 байт. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0001]** В настоящем документе в определенных аспектах предложены антитела, которые связываются с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), а также рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. Также предложены способы получения и применения антител. Также в настоящем документе в определенных аспектах предложены мультиспецифические антитела, которые связывают PSMA, а также рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие антитела. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела связываются с PSMA и кластером дифференциации 3 (CD3).

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0002]** В одном аспекте в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих

аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащей, состоящий из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:32. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:66; В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащей,

состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL

соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:372. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:406. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из

и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:542. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:576. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную

последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:678. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащей,

состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:746. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:779; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:780. В одном варианте осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:814.

**[0003]** В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации

IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[0004]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит, состоит из и/или состоит по существу из VH, имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:31, 99, 167, 235, 303, 371, 405, 439, 473, 507, 541, 575, 643, 677, 711, 779 или 813, и VL, имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:32, 66, 100, 134, 236, 270, 372, 406, 474, 508, 542, 576, 678, 746, 780 или 814.

**[0005]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит, состоит из и/или состоит по существу из тяжелой цепи (HC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:33, 101, 169, 237, 305, 373, 407 или 441, и легкой цепи (LC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

**[0006]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:205, 206 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащей,

состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из (i) VH, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из (i) HC, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:SEQ ID NO:441; и (ii) LC, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272.

**[0007]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело связывает антиген PSMA. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело связывает эпитоп PSMA. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело специфически связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для антигена PSMA. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для эпитопа PSMA. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности клетки предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности раковой клетки предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности клетки почки. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности раковой клетки почки.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, связывающий домен, который связывается с PSMA, представляет собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, $F(ab')_2$, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах

осуществления антитело к PSMA представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из легкой каппа-цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит, состоит из и/или состоит по существу из легкой лямбда-цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA является поливалентным. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере пять антигенов. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой квадроспецифическое антитело.

**[0010]** В другом аспекте предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. Также предложен вектор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая, состоящая из и/или состоящая по существу из вектора, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. Также предложен набор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из вектора, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, и упаковки для него.

**[0011]** В другом аспекте предложен набор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, и упаковки для него.

**[0012]** В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая из и/или состоящая по существу из антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого носителя.

**[0013]** В другом аспекте предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из комбинирования антитела к PSMA с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

**[0014]** В другом аспекте предложено изолированное мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из: (a) первого связывающего домена, который связывается с PSMA, и (b) второго связывающего домена, который связывает CD3. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащей, состоящий из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:32. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:66; В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с

SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или

состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:372. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:406. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность

CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:542. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:576. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:678. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:746. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:779; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с

SEQ ID NO:780. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен, который связывается с PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:814. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1505; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:915; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:916. В некоторых вариантах осуществления второй

связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:983; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:984. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из: (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1463; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из scFv, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL соответственно, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные

последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[0016]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из тяжелой цепи (HC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:33, 101, 169, 237, 305, 373, 407, 441, 1242, 1244, 1248, 1250, 1252, 1254, 1256, 1258, 1260, 1262, 1264, 1266, 1268 или 1270, и/или легкой цепи (LC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из scFv, имеющего аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с любым из SEQ ID NO:1485–1500 или SEQ ID NO:1526–1531.

**[0018]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из (i) HC, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441; и (ii) LC, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272.

**[0019]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из тяжелой

цепи (HC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:849, 883, 917, 951, 985, 1019, 1504, 1455, 1192, 1194, 1167, 1218 или 1238, и/или легкой цепи (LC), имеющей аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:850, 918, 986, 1193, 1195 или 1219.

**[0020]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из scFv, имеющего аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1186, 1187, 1523 или 1524.

**[0021]** В настоящем документе предложено изолированное биспецифическое антитело, содержащее, состоящее из и/или состоящее по существу из первого связывающего домена, который связывает PSMA, и второго связывающего домена, который связывает CD3, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из (i) VH, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющих аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, а второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из scFv, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL с SEQ ID NO:205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL с SEQ ID NO:1467,

1468, 1506, 1470, 1471 и 1472 соответственно; причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из (i) VH, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из scFv с SEQ ID NO:1524 соответственно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит, состоит из и/или состоит по существу из (i) HC2, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441; и (ii) LC2, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит, состоит из и/или состоит по существу из HC1 с SEQ ID NO:1455.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, второй связывающий домен и/или первый и второй представляют собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, $F(ab')_2$, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

**[0023]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит, состоит из и/или состоит по существу из легкой каппа-цепи. В некоторых вариантах

осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит, состоит из и/или состоит по существу из легкой лямбда-цепи. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой моноклональное антитело.

**[0024]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 первый связывающий домен связывает антиген PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 первый связывающий домен связывает эпитоп PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 первый связывающий домен специфически связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 второй связывающий домен связывает антиген CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 второй связывающий домен связывает эпитоп CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 второй связывающий домен специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 второй связывающий домен образуют сайт связывания для антигена CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL связывающего домена мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 образуют сайт связывания для эпитопа CD3.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку почки.

**[0026]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 антитело является биспецифическим антителом. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 оно является триспецифическим антителом. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 оно является квадроспецифическим антителом.

**[0027]** В другом аспекте предложена нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложен вектор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая, состоящая из и/или состоящая по существу из вектора, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложен набор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из вектора, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из нуклеиновой кислоты, кодирующей мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, и упаковки для него.

**[0028]** В другом аспекте предложен набор, содержащий, состоящий из и/или состоящий по существу из мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, и упаковки для него.

**[0029]** В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая, состоящая из и/или состоящая по существу из мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

**[0030]** В другом аспекте предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей, состоящей из и/или состоящей по существу из мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, содержащего, состоящего из и/или состоящего по существу из комбинирования мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

**[0031]** В другом аспекте предложен способ направления Т-клетки, экспрессирующей CD3, к клетке-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий, состоящий из и/или состоящий по существу из приведения в контакт Т-клетки с мультиспецифическим антителом к PSMAxCD3, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени. В другом аспекте предложен способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий, состоящий из и/или состоящий по существу из приведения в контакт клетки-мишени с мультиспецифическим антителом к PSMAxCD3, предложенным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит в присутствии Т-клеток, экспрессирующих CD3. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует PSMA на клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки.

**[0032]** В другом аспекте предложен способ элиминации у субъекта клетки-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий, состоящий из и/или состоящий по существу из введения субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе. В другом аспекте предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий, состоящий из и/или состоящий по существу из введения субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой воспаление предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой

метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство почек. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство почек представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой почечноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления почечноклеточная карцинома представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному (mRCC). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0033]** Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание конкретных вариантов осуществления настоящей заявки будут более понятны при изучении вместе с приложенными графическими материалами. Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

**[0034]** На **ФИГ. 1** представлено эпитопное картирование PSMA на PS3B1352 (сверху) и PS3B1353 (снизу) методом HDX-MS. G представляет собой сайт гликозилирования. Черный прямоугольник представляет собой эпитоп, а серый — предполагаемый эпитоп. Белый прямоугольник указывает на отсутствие / незначительное изменение уровня дейтерирования в присутствии антитела. Остатки без прямоугольника указывают на то, что поведение при HDX не отслеживали, так как не существует пептида для перекрытия остатков или остатки представляют собой первые два остатка пептида. Эпитопы PS3B1352 и PS3B1353 идентичны. На ФИГ. 1 представлена SEQ ID NO:1483.

**[0035]** На **ФИГ. 2** представлены идентифицированные методом HDX-MS эпитопы PSMA, наложенные на рентгеновскую кристаллическую структуру. Обведенная альфа-спираль представляет собой идентифицированный методом HDX-MS эпитоп. Черный: эпитоп; серый: потенциальный эпитоп.

**[0036]** На **ФИГ. 3** представлен анализ связывания пан-Т-клеток. Пан-Т-клетки человека обрабатывали различными концентрациями биспецифических антител к PSMA/CD3 и инкубировали при 37 °C в течение 30 минут с последующим анализом экспрессии CD3 на клеточной поверхности посредством проточной цитометрии.

**[0037]** На **ФИГ. 4** представлена аппроксимация нелинейной регрессии четырехпараметрической функции связывания лиганда PSMA человеческими опухолевыми клетками предстательной железы C4-2B.

**[0038]** На **ФИГ. 5** представлен анализ связывания клеток-мишеней. Человеческие опухолевые клетки предстательной железы C4-2B обрабатывали различными концентрациями биспецифических антител к PSMA/CD3 и инкубировали при 37 °C в течение 30 минут с последующим анализом экспрессии PSMA на клеточной поверхности посредством проточной цитометрии.

**[0039]** На **ФИГ. 6** представлена интернализация PSMA. Человеческие опухолевые клетки предстательной железы C4-2B инкубировали с биспецифическими антителами к PSMA/CD3, конъюгированными с красителем IncuCyte® Human Fab-flu-pH Red Antibody Labeling Dye, в течение 24 часов.

**[0040]** На **ФИГ. 7A–7З** представлены биспецифические перенаправляющие антитела к PSMA/Т-клеткам, оцененные в анализе цитотоксичности на основе IncuCyte®. Выделенные пан-Т-клетки совместно инкубировали с клетками C4-2B PSMA+ в присутствии биспецифических перенаправляющих антител к PSMA/Т-клеткам в течение 120 часов. Представлены данные для **(А)** PS3B1352, **(Б)** PS3B1356, **(В)** PS3B1353, **(Г)** PS3B1357, **(Д)** PS3B1354, **(Е)** PS3B937, **(Ж)** PS3B1355 и **(З)** PS3B1358.

**[0041]** На **ФИГ. 8** представлен анализ уничтожения перенаправленными Т-клетками. Нормальные человеческие PBMC объединяли с человеческими опухолевыми клетками предстательной железы C4-2B, трансдуцированными с использованием ядерного красителя IncuCyte® NucLight red, и обрабатывали биспецифическими антителами к PSMA/CD3 в течение 5 дней.

**[0042]** На **ФИГ. 9** представлена индукция цитокинов биспецифическими перенаправляющими антителами к PSMA/Т-клеткам. Выделенные пан-Т-клетки совместно инкубировали с клетками C4-2B PSMA+ в присутствии биспецифических перенаправляющих антител к PSMA/Т-клеткам в течение указанных периодов времени.

Концентрацию ИФН-γ измеряли в супернатантах, собранных в указанных временных точках.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0043]** В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки, как если бы она была полностью изложена. Описание документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

**[0044]** Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании. В настоящем документе описаны примеры материалов и способов, хотя на практике для анализа вариантов осуществления настоящего описания могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе.

**[0045]** В случае представления списка, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент этого списка и каждая комбинация из этого списка является отдельным вариантом осуществления. Например, список вариантов осуществления, представленный в виде «A, B или C», следует интерпретировать как включающий варианты осуществления «A», «B», «C», «A или B», «A или C», «B или C» или «A, B или C».

**[0046]** Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает в себя объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

**[0047]** Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как

модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает ±10% от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (масс./об.) включает от 0,9% (масс./об.) до 11% (масс./об.). Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

**[0048]** В настоящем документе применение числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

**[0049]** Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду.

**[0050]** Специалисты в данной области смогут определить или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут установить множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены изобретением.

**[0051]** В настоящем документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий» или любая другая их вариация подразумевают включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение из него какого-либо другого целого числа или группы целых чисел, и они являются неисключающими или неограничивающими. Например, композиция, смесь, процесс, способ, изделие или устройство, которое содержит перечень элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, но может включать другие элементы, не перечисленные прямо или присущие такой композиции, смеси, процессу, способу, изделию или устройству. Кроме того, если в

явной форме не указано иное, союз «или» относится к включающему «или», а не к исключающему «или». Например, условие A или B удовлетворяется любым из следующих условий: A истинно (или присутствует), и B ложно (или отсутствует), A ложно (или отсутствует), и B истинно (или присутствует), и оба A и B являются истинными (или присутствуют).

**[0052]** В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий в себя как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или», первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности одновременного применения первого и второго элементов. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте настоящего документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

**[0053]** В настоящем документе термин «состоять из» или его варианты, такие как «состоит из» или «состоящий из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, но при этом никакое дополнительное целое число или группа целых чисел не могут быть добавлены к указанному способу, структуре или композиции.

**[0054]** В настоящем документе термин «состоять по существу из» или варианты, такие как «состоит по существу из» или «состоящий по существу из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, а также на необязательное включение любого перечисленного целого числа или группы целых чисел, которые существенно не изменяют основные или новые свойства указанного способа, структуры или композиции. См. M.P.E.P. § 2111.03.

**[0055]** В настоящем документе термин «субъект» означает любое животное, такое как млекопитающее или человек. В настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов,

морских свинок, обезьян, людей и т. п. В конкретных вариантах осуществления субъект является человеком.

**[0056]** Следует также понимать, что термины «около», «приблизительно», «по существу», «главным образом» и подобные термины, используемые в настоящем документе при упоминании размера или характеристики компонента варианта осуществления, предложенного в настоящем документе, указывают на то, что описанные размер/характеристика не являются строгой границей или параметром и не исключают незначительных отклонений от них, которые функционально одинаковы или сходны, как будет понятно рядовому специалисту в данной области. Как минимум такие ссылки, содержащие числовой параметр, будут включать вариации, которые при использовании математических и промышленных принципов, принятых в данной области (например, округление, измерение или другие систематические ошибки, производственные допуски и т. д.), не изменяют наименьшую значащую цифру.

**[0057]** Термины «идентичный» или процент «идентичности» в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей (например, антител к PSMA и полинуклеотидов, которые их кодируют, антител к CD3 и полинуклеотидов, которые их кодируют), относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют установленный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми при сравнении и выравнивании для определения максимального соответствия, что измеряли с использованием одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей или посредством визуального осмотра.

**[0058]** Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность выступает в качестве эталонной последовательности, с которой сравнивают испытуемую последовательность. При использовании алгоритма сравнения последовательностей в компьютер вводят испытуемую и эталонную последовательности, при необходимости определяют координаты подпоследовательности и определяют параметры программы алгоритма последовательности. Впоследствии алгоритм сравнения последовательностей рассчитывает процентную идентичность последовательности для испытуемой (-ых) последовательности (-ей) по отношению к эталонной последовательности на основе заданных параметров программы.

**[0059]** Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно проводить, например, с помощью алгоритма локальной гомологии по Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), с использованием алгоритма выравнивания областей гомологии по Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), с помощью способа поиска подобия по Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), с помощью компьютеризированных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или путем визуального контроля (см. в основном Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel *et al.*, eds., Current Protocols, совместное предприятие компаний Greene Publishing Associates, Inc. и John Wiley & Sons, Inc., (1995 Supplement) (Ausubel)).

**[0060]** Примерами алгоритмов, подходящих для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215: 403–410 и Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389–3402 соответственно. Программное обеспечение для проведения BLAST-анализов общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации. Данный алгоритм включает, во-первых, идентификацию пар высококачественных последовательностей (HSP) путем идентификации коротких слов длиной W в искомой последовательности, которые либо совпадают, либо удовлетворяют некоторому положительному пороговому показателю T при совмещении со словом той же длины в последовательности базы данных. T называют пороговым показателем сходства соседних слов (Altschul *et al.*, выше). Эти начальные совпадения соседних слов действуют как образец для инициации поиска, чтобы найти более длинные HSP с ними. Совпадения слов затем расширяются в обоих направлениях вдоль каждой последовательности до тех пор, пока совокупный показатель выравнивания можно увеличивать.

**[0061]** Совокупные баллы вычисляются с использованием параметров M для нуклеотидных последовательностей (балл вознаграждения для пары совпадающих остатков; всегда > 0) и N (штрафной балл за не совпадающие остатки; всегда < 0). Для аминокислотных последовательностей матрицу подсчета баллов используют для расчета совокупного балла. Расширение зачетов слов в каждом направлении прекращает, когда: совокупный балл выравнивания падает на величину X от его максимального достигнутого значения; совокупный балл стремится к нулю или ниже

вследствие накопления одного или более отрицательных баллов выравнивания остатков; или в конце каждой последовательности. Параметры W, T и X алгоритма BLAST определяют чувствительность и скорость выравнивания. В программе BLASTN (для нуклеотидных последовательностей) по умолчанию используют длину слова (W), равную 11, ожидание (E), равное 10, M = 5, N = -4, а также сравнение обоих цепей. Для аминокислотных последовательностей в программе BLASTP по умолчанию используют длину слова (W), равную 3, ожидание (E), равное 10, и матрицу замен BLOSUM62 (см., Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1989)).

**[0062]** В дополнение к расчету процента идентичности последовательностей, алгоритм BLAST также выполняет статистический анализ сходства двух последовательностей (см., например, Karlin & Altschul, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 90:5873–5787 (1993)). Один критерий сходства, получаемый посредством алгоритма BLAST, заключается в определении наименьшей суммарной вероятности (P (N)), которая указывает на вероятность, при которой совпадение двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей будет происходить случайным образом. Например, нуклеиновая кислота считается аналогичной эталонной последовательности, если наименьшая суммарная вероятность при сравнении исследуемой нуклеиновой кислоты с эталонной нуклеиновой кислотой составляет менее чем около 0,1, а вероятнее, такую, как менее чем около 0,01, и/или менее чем около 0,001.

**[0063]** Дополнительным показателем по существу идентичности двух нуклеотидных последовательностей или двух полипептидов является иммунологическое перекрестное реагирование полипептида, кодируемого первой нуклеиновой кислотой, с полипептидом, кодируемым второй нуклеиновой кислотой, как описано ниже. Таким образом, полипептид, как правило, по существу идентичен второму полипептиду, например когда два пептида отличаются только консервативными заменами. Другим признаком по существу идентичности двух нуклеотидных последовательностей является гибридизация этих двух молекул друг с другом в строгих условиях.

**[0064]** В настоящем документе термин «полинуклеотид», который является синонимом термина «молекула нуклеиновой кислоты», «нуклеотиды» или «нуклеиновые кислоты», относится к любому полирибонуклеотиду или полидезоксирибонуклеотиду, который может представлять собой немодифицированную РНК или ДНК или модифицированную РНК или ДНК.

«Полинуклеотиды» включают, без ограничений, одно- и двухцепочечные ДНК, ДНК, которые представляют собой смесь одно- и двухцепочечных областей, одно- и двухцепочечные РНК, РНК, которые представляют собой смесь одно- и двухцепочечных областей, слитые молекулы, содержащие ДНК и РНК, которые могут быть одноцепочечными или, как правило, двухцепочечными или представлять собой смесь одно- и двухцепочечных областей. Кроме того, «полинуклеотидом» называют трехцепочечные области, содержащие РНК или ДНК, или как РНК, так и ДНК. Термин «полинуклеотид» также включает ДНК или РНК, содержащую одно или более модифицированных оснований, и ДНК или РНК с основными цепями, модифицированными для стабильности или для других целей. «Модифицированные» основания включают, например, тритилированные основания и нетипичные основания, такие как инозин. В ДНК и РНК могут быть внесены различные модификации; следовательно, термин «полинуклеотид» охватывает химически, ферментативно или метаболически модифицированные формы полинуклеотидов, как правило, встречающиеся в природе, а также химические формы ДНК и РНК, характерные для вирусов и клеток. Термин «полинуклеотид» также охватывает относительно короткие цепи нуклеиновых кислот, часто называемые олигонуклеотидами.

**[0065]** В настоящем документе термин «вариант» относится к полипептиду или полинуклеотиду, который отличается от эталонного полипептида или эталонного полинуклеотида одной или более модификациями, например одной или более заменами, вставками или делециями.

**[0066]** В настоящем документе термин «вектор» представляет собой репликон, в который может быть функционально вставлен другой нуклеотидный сегмент так, чтобы происходила репликация или экспрессия сегмента. Векторные полинуклеотиды обычно содержат некоторые функциональные элементы, такие как точки начала репликации, сигналы полиаденилирования или селективные маркеры, служащие для облегчения дубликации или поддержания данных полинуклеотидов в биологической системе, такой как клетка, вирус, животное, растение, а также в реконструированных биологических системах, использующих биологические компоненты, способные к дубликации вектора. Векторный полинуклеотид может представлять собой молекулы ДНК или РНК или их гибрид, одноцепочечный или двухцепочечный.

**[0067]** В настоящем документе термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, который может использоваться в биологической системе или реконструированной биологической системе для управления трансляцией полипептида, кодируемого полинуклеотидной последовательностью, присутствующей в экспрессионном векторе. В данном документе термин «клетка-хозяин» относится к клетке, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, предложенную в данном документе.

**[0068]** В настоящем документе «клетка-хозяин» может представлять собой любой тип клетки, например первичную клетку, клетку в культуре или клетку из клеточной линии. В одном варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой клетку, трансфицированную молекулой нуклеиновой кислоты, предложенной в данном документе. В другом варианте осуществления «клетка-хозяин» представляет собой потомство или потенциальное потомство такой трансфицированной клетки. Потомство клетки может быть или не быть идентичным родительской клетке, например из-за мутаций или воздействий окружающей среды, которые могут происходить в последующих поколениях, или из-за интеграции молекулы нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина.

**[0069]** Термин «экспрессия» в настоящем документе обозначает биосинтез продукта гена. Термин охватывает транскрипцию гена в РНК. Термин также охватывает трансляцию РНК в один или более полипептидов и дополнительно охватывает все посттранскрипционные и посттрансляционные модификации природного происхождения. Экспрессируемое антитело может находиться внутри цитоплазмы клетки-хозяина, во внеклеточной среде, такой как среда для выращивания клеточной культуры, или может быть прикрепленным к клеточной мембране.

**[0070]** В настоящем документе «проточная цитометрия» представляет собой технологию, которую применяют для анализа физических и химических характеристик частиц в текучей среде по мере их прохождения через по меньшей мере один лазер. Компоненты клеток флуоресцентно метят и затем возбуждают посредством лазера для излучения света с различными длинами волн (Adan *et al,* Crit. Rev. Biotech. (2016) 1549–7801).

**[0071]** В настоящем документе термины «сверхэкспрессировать», «сверхэкспрессируемый» и «сверхэкспрессирующий» взаимозаменяемо относятся к

образцу, такому как раковая клетка, злокачественная клетка или раковая ткань, которая имеет измеримо более высокие уровни PSMA по сравнению с эталонным образцом. Сверхэкспрессия может быть вызвана амплификацией генов или повышенной транскрипцией или трансляцией. Экспрессия и сверхэкспрессия белка в образце может быть измерена с помощью известных анализов, например ИФА, иммунофлуоресценции, проточной цитометрии или радиоиммунного анализа на живых или лизированных клетках. Экспрессия и сверхэкспрессия полинуклеотида в образце может быть измерена, например, с помощью методик флуоресцентной гибридизации *in situ*, саузерн-блоттинга или ПЦР. Белок или полинуклеотид сверхэкспрессируется, когда уровень белка или полинуклеотида в образце в по меньшей мере 1,5 раза выше по сравнению с эталонным образцом. Выбор эталонного образца хорошо известен.

**[0072]** В настоящем документе термин «образец» относится к сбору аналогичных текучих сред, клеток или тканей, выделенных из организма субъекта, а также к текучим средам, клеткам или тканям, находящимся внутри пациента. Примерами проб являются биологические текучие среды, такие как кровь, сыворотка и серозные текучие среды, плазма, лимфа, моча, слюна, кистозная текучая среда, слезы, кал, мокрота, слизистые выделения секреторных тканей и органов, влагалищные выделения, асцитные жидкости, такие как связанные с несолидными опухолями, текучие среды в плевре, перикарде, брюшине, брюшной и других полостях тела, текучие среды, собранные посредством смыва из бронхов, жидкие растворы, контактировавшие с субъектом или биологическим источником, например, среда для культуры клеток и органов, включая кондиционированную среду клеток и органов, промывные жидкости и т. п., биоптаты тканей, аспираты, взятый тонкой иглой, или ткань опухоли после хирургической резекции.

**[0073]** Термин «раковая клетка» или «опухолевая клетка» в настоящем документе относится к раковой, предраковой или трансформированной клетке, либо *in vivo*, *ex vivo*, либо в культуре ткани, которая имеет спонтанные или индуцированные фенотипические изменения. Эти изменения не обязательно затрагивают поступление нового генетического материала. Хотя трансформация может быть вызвана инфицированием трансформирующим вирусом и встраиванием новой геномной нуклеиновой кислоты или поглощением экзогенной нуклеиновой кислоты, она также может возникнуть спонтанно или после воздействия канцерогена, в результате чего происходит мутация эндогенного гена. Трансформация/рак проявляются в

морфологических изменениях, иммортализации клеток, нарушении контроля роста, образовании очагов, пролиферации, злокачественности, модулировании уровней специфичного для опухоли маркера, инвазивности, росте опухоли у приемлемых животных-хозяев, таких как бестимусные мыши и т. п. *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* (Freshney, Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique (3rd ed. 1994)). Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает ±10% от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (масс./об.) включает от 0,9% (масс./об.) до 11% (масс./об.). В настоящем документе применение числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

**[0074]** В настоящем документе термины «пептид», «полипептид» или «белок» могут относиться к молекуле, образованной из аминокислот, и могут быть признаны специалистами в данной области как белок. В настоящем документе используется обычный однобуквенный или трехбуквенный код для аминокислотных остатков. Термины «пептид», «полипептид» и «белок» могут применяться взаимозаменяемо и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты и неаминокислотные перемычки. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован естественным образом или посредством вмешательства; например, это может быть образование дисульфидной связи, гликозилирование, липидизация, ацетилирование, фосфорилирование или любая другая манипуляция или модификация, такая как конъюгация с маркирующим компонентом. Это определение также включает, например, полипептиды, содержащие один или более аналогов аминокислот (включая, например, неприродные аминокислоты и т. п.), а также другие модификации, известные в данной области.

**[0075]** Пептидные последовательности, описанные в настоящем документе, написаны в соответствии с обычной процедурой, где N-концевая область пептида находится слева, а С-концевая область расположена справа. Хотя известны изомерные формы

аминокислот, они представляют собой L-форму представленной аминокислоты, если явным образом не указано иное.

**[0076]** В данном документе использованы общепринятые одно- и трехбуквенные коды обозначения аминокислот, как показано в **таблице 1**.

**Таблица 1. Общепринятые коды аминокислот**

| Аминокислота | Трехбуквенный код | Однобуквенный код |
|---|---|---|
| Аланин | Ala | A |
| Аргинин | Arg | R |
| Аспарагин | Asn | N |
| Аспартат | Asp | D |
| Цистеин | Cys | C |
| Глутамат | Gln | E |
| Глутамин | Glu | Q |
| Глицин | Gly | G |
| Гистидин | His | H |
| Изолейцин | Ile | I |
| Лизин | Lys | K |
| Метионин | Met | M |
| Фенилаланин | Phe | F |
| Пролин | Pro | P |
| Серин | Ser | S |
| Треонин | Thr | T |
| Триптофан | Trp | W |
| Тирозин | Tyr | Y |
| Валин | Val | V |

**[0077]** В настоящем документе «эффекторные антигены» представляют собой антигены из клеток иммунной системы, которые могут стимулировать или инициировать цитотоксичность, фагоцитоз, презентацию антигена, высвобождение цитокинов. Такие эффекторные антигены получены, например, без ограничений, из Т-клеток и естественных клеток-киллеров (NK). Примеры подходящих специфичностей для эффекторных антигенов включают, без ограничений, CD3 или субъединицы CD3, такие как CD3ε для Т-клеток и CD16 для NK-клеток. Такие молекулы клеточной поверхности эффекторных клеток подходят для опосредования уничтожения клеток. Эффекторные клетки представляют собой клетки иммунной системы, которые могут стимулировать или инициировать цитотоксичность, фагоцитоз, презентацию антигена,

высвобождение цитокинов. Такие эффекторные клетки представляют собой, например, без ограничений, Т-клетки, натуральные киллерные клетки (NK), гранулоциты, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и антигенпрезентирующие клетки. Примеры приемлемых специфичностей для эффекторных клеток включают, без ограничений, CD2, CD3 и субъединицы CD3, такие как CD3e, CD5, CD28 и другие компоненты Т-клеточного рецептора (TCR) для Т-клеток; CD16, CD16A, CD25, CD38, CD44, CD56, CD69, CD94, CD335 (NKp46), CD336, (NKp44), CD337 (NKp30), NKp80, NKG2C и NKG2D, DNAM, NCR для NK-клеток; CD18, CD64 и CD89 для гранулоцитов; CD18, CD32, CD64, CD89 и маннозный рецептор для моноцитов и макрофагов; CD64 и маннозный рецептор для дендритных клеток; а также CD35. В определенных вариантах осуществления эти специфичности, т. е. молекулы клеточной поверхности, эффекторных клеток приемлемы для опосредования уничтожения клеток при связывании биспецифических или мультиспецифических молекул с такой молекулой клеточной поверхности и, таким образом, индукции цитолиза или апоптоза.

**[0078]** В настоящем документе термины «мультиспецифическое антитело к PSMA x CD3», «антитело к PSMA/CD3, «мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3» или «антитело к PSMA/CD3» относятся к молекуле, содержащей по меньшей мере один связывающий домен, специфически связывающий PSMA, и по меньшей мере один связывающий домен, специфически связывающий CD3. Домены, специфически связывающие PSMA и CD3, обычно представляют собой пары VH/VL. Биспецифическое антитело к PSMA × CD3 может быть моновалентным с точки зрения его связывания или с PSMA, или с CD3.

**[0079]** Термин «валентный» относится к наличию в молекуле установленного числа сайтов связывания, специфичных для антигена. Таким образом, термины «моновалентный», «двухвалентный», «четырехвалентный» и «шестивалентный» относятся к наличию в молекуле одного, двух, четырех и шести сайтов связывания соответственно, специфичных для антигена. Термин «поливалентный» относится к наличию двух или более сайтов связывания, специфических для антигена в молекуле.

***Антитела***

**[0080]** В настоящем документе предложены антитела к PSMA или их антигенсвязывающие фрагменты, кодирующие антитела нуклеиновые кислоты и экспрессионные векторы, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и

композиции, содержащие антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения антител для лечения заболеваний. Описанные в настоящем документе антитела обладают одним или более требуемыми функциональными свойствами, включая, без ограничений, высокоаффинное связывание с PSMA или высокую специфичность к PSMA. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе антитела обладают способностью лечить или предотвращать заболевание или расстройство при введении субъекту отдельно или в комбинации с другими видами терапии.

**[0081]** Также в настоящем документе предложены биспецифические антитела к PSMA или их антигенсвязывающие фрагменты, кодирующие биспецифические антитела нуклеиновые кислоты и экспрессионные векторы, рекомбинантные клетки, содержащие векторы, и композиции, содержащие биспецифические антитела. Также предложены способы получения антител и способы применения биспецифических антител для лечения заболеваний, включая рак. Описанные в настоящем документе антитела обладают одним или более желательными функциональными свойствами. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, предложенные в настоящем документе, обладают высокой аффинностью связывания с PSMA. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в настоящем документе, обладают высокой аффинностью связывания со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, предложенные в настоящем документе, обладают высокой специфичностью к PSMA. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в настоящем документе, обладают высокой специфичностью ко второму антигену-мишени. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в настоящем документе, обладают высокой специфичностью к CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в настоящем документе, могут быть средством лечения или предотвращения заболевания или расстройства при их отдельном введении. В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела, представленные в настоящем документе, могут быть средством лечения или предотвращения заболевания или расстройства при их введении в комбинации с другими видами лекарственных средств.

**[0082]** В настоящем документе термин «антитело» используется в широком смысле и включает в себя молекулы иммуноглобулинов или антител, включая человеческие, гуманизированные, составные и химерные антитела и фрагменты антител, которые являются моноклональными или поликлональными. В целом антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые демонстрируют специфичность связывания с конкретным антигеном. Структуры антител хорошо известны. Иммуноглобулины можно отнести к пяти основным классам (т. е. IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изотипы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Соответственно, предложенные в настоящем документе антитела могут принадлежать к любому из пяти основных классов или соответствующих подклассов. В конкретных вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, представляют собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Легкие цепи антител видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко различающихся типов, а именно каппа и лямбда. Соответственно, антитела, предложенные в настоящем документе, могут в определенных вариантах осуществления содержать константный домен легкой каппа-цепи. Антитела, предложенные в настоящем документе, могут в определенных вариантах осуществления также содержать константный домен легкой лямбда-цепи. В соответствии с конкретными вариантами осуществления предложенные в данном документе антитела содержат константные области тяжелой и/или легкой цепи из крысиных или человеческих антител. В конкретных вариантах осуществления константная область представляет собой человеческую константную область.

**[0083]** В дополнение к константным доменам тяжелой и легкой цепи антитела содержат антигенсвязывающую область, состоящую из вариабельной области легкой цепи (VL) и вариабельной области тяжелой цепи (VH), каждая из которых содержит три домена (т. е. определяющие комплементарность области 1 (CDR1), CDR2 и CDR3. Термин «CDR» относится к одной из трех гипервариабельных областей (HCDR1, HCDR2 или HCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гипервариабельных областей (LCDR1, LCDR2 или LCDR3) в пределах некаркасной области β-складчатого каркаса VL антитела. Соответственно, CDR представляют собой последовательности вариабельной области, перемежающиеся с последовательностями каркасной области.

Области CDR хорошо известны специалистам в данной области и определены, например, Кабатом как области с наибольшей гипервариабельностью в пределах вариабельных (V) доменов антитела (Kabat *et al., J. Biol. Chem.* 252:6609–6616 (1977); Kabat, *Adv. Идентификатор Chem.* 32:1-75 (1978); Kabat *et al.,* Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). Последовательности CDR также были структурно определены Чотиа как остатки, которые не являются частью консервативного β-складчатого каркаса и, таким образом, способны принимать различные конформации (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901–917 (1987)). Оба варианта терминологии хорошо известны в данной области. Последовательности области CDR также определены по AbM, Contact и IMGT. Примеры последовательностей областей CDR проиллюстрированы в данном документе, например, в таблицах, приведенных в примерах ниже. Позиции CDR в канонической вариабельной области антитела были определены путем сравнения многочисленных структур (Al-Lazikani *et al., J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); *Morea et al., Methods* 20:267-279 (2000)). Поскольку количество остатков в гипервариабельной области варьируется в разных антителах, дополнительные остатки относительно канонических позиций традиционно обозначаются a, b, c и т. п. рядом с номером остатка в канонической схеме нумерации вариабельной области (Al-Lazikani *et al., выше* (1997)). Такая номенклатура также хорошо известна специалистам в данной области.

**[0084]** Домен CDR1 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе LCDR1 или CDR1 VL. Домен CDR2 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе LCDR2 или CDR2 VL. Домен CDR3 вариабельной области легкой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе LCDR3 или CDR3 VL. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе HCDR1 или CDR1 VH. Домен CDR2 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе HCDR2 или CDR2 VH. Домен CDR1 вариабельной области тяжелой цепи взаимозаменяемо называется в настоящем документе HCDR3 или CDR3 VH.

**[0085]** Используемый в настоящем документе термин «гипервариабельная область», такая как VH или VL, относится к областям вариабельной области антитела, которые являются гипервариабельными по последовательности и/или образуют структурно

определенные петли. В общем случае антитела содержат шесть гипервариабельных областей; три в VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и три в VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). Используется ряд разграничений гипервариабельной области, которые включены в настоящий документ. CDR «по Кабату» основаны на вариабельности последовательностей и используются чаще всего (см., например, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). «Чотиа» между тем относится к расположению структурных петель (см., например, Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901–917 (1987)). Конец петли CDR-HCDR1 по Чотиа при нумерации с применением системы нумерации по Кабату варьируется между H32 и H34 в зависимости от длины петли (это связано с тем, что в схеме нумерации по Кабату в позициях H35A и H35B размещены вставки; если ни одна из позиций 35A или 35B не присутствует, петля заканчивается на позиции 32; если присутствует только 35A, петля заканчивается на позиции 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, петля заканчивается на позиции 34). Гипервариабельные области «по AbM» представляют собой компромисс между CDR по Кабату и структурными петлями по Чотиа и используются в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM (см., например, Martin, in Antibody Engineering, Vol. 2, Chapter 3, Springer Verlag). «Контактные» гипервариабельные области основаны на анализе доступных комплексных кристаллических структур.

**[0086]** Недавно была разработана и получила широкое применение универсальная система нумерации ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.* 27(1):55–77 (2003)). IMGT представляет собой интегрированную информационную систему, специализирующуюся на иммуноглобулинах (IG), Т-клеточных рецепторах (TR) и главном комплексе гистосовместимости (ГКГС) человека и других позвоночных. В настоящем документе CDR обозначают как по аминокислотной последовательности, так и по местоположению в легкой или тяжелой цепи. Поскольку «местоположение» CDR в структуре вариабельного домена иммуноглобулина сохраняется среди видов и присутствует в структурах, называемых петлями, используя системы нумерации, которые выравнивают последовательности вариабельного домена в соответствии со структурными особенностями, можно легко идентифицировать остатки CDR и каркасной области. Эту информацию можно применять для прививания и замены остатков CDR из иммуноглобулинов одного вида

в акцепторную каркасную область, как правило, из человеческого антитела. Дополнительная система нумерации (AHon) была разработана Honegger and Plückthun, *J. Mol. Biol*. 309: 657–670 (2001). Соответствие между системами нумерации, включая, например, нумерацию по Кабату и уникальную систему нумерации IMGT, хорошо известно специалисту в данной области (см., например, Kabat, выше; Chothia and Lesk, выше; Martin, выше; Lefranc *et al.*, выше). В типовой системе, приведенной в настоящем документе, объединены системы по Кабату и по Чотиа.

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

**[0087]** Гипервариабельные области могут содержать следующие «расширенные гипервариабельные области»: 24–36 или 24–34 (LCDR1), 46–56 или 50–56 (LCDR2) и 89–97 или 89–96 (LCDR3) в VL и 26–35 или 26–35A (HCDR1), 50–65 или 49–65 (HCDR2) и 93–102, 94–102 или 95–102 (HCDR3) в VH. В настоящем документе предложены последовательности CDR, отражающие каждую из вышеуказанных схем нумерации, включая таблицы в разделе «Примеры» ниже, включая таблицы 4–12 и 15–20.

**[0088]** Термин «константная область» или «константный домен» относится к карбокси-концевой части легкой и тяжелой цепи, которая непосредственно не участвует в связывании антитела с антигеном, но демонстрирует различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Эти термины относятся к части молекулы иммуноглобулина, имеющей более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с другой частью иммуноглобулина, то есть вариабельной областью, которая содержит антигенсвязывающий сайт. Константная область может содержать области CH1, CH2 и CH3 тяжелой цепи и область CL легкой цепи.

**[0089]** Термин «каркасная область», или FR, означает остатки вариабельной области, фланкирующие CDR. Остатки FR присутствуют, например, в химерных, гуманизированных, человеческих, доменных антителах, диателах, линейных антителах и биспецифических антителах. Остатки FR представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области или остатков CDR.

**[0090]** В настоящем документе термин «изолированное антитело» относится к антителу, которое по существу свободно от других антител, обладающих другими антигенными специфичностями (например, изолированное антитело, которое специфически связывается с PSMA, по существу свободно от антител, которые не связываются с PSMA). Кроме того, выделенное антитело по существу свободно от другого клеточного материала и/или химических веществ. В случае биспецифических антител к PSMAxCD3 биспецифическое антитело специфически связывает как PSMA, так и CD3, и по существу свободно от антител, которые специфически связывают антигены, отличные от PSMA и CD3. Термин «выделенное антитело» включает антитела, выделенные так, чтобы иметь более высокую степень чистоты, такие как антитела, являющиеся чистыми на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

**[0091]** В настоящем документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, то есть отдельные антитела в составе популяции являются идентичными, за исключением мутаций, происходящих по естественным причинам, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть получены посредством гибридомного метода, технологии фагового дисплея, технологии клонирования генов одиночных лимфоцитов или способами, основанными на рекомбинантной ДНК. Например, моноклональные антитела могут быть получены с помощью гибридомы, которая включает В-клетку, полученную от трансгенного не относящегося к человеку животного, такого как трансгенная мышь или крыса, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи и трансген легкой цепи человека.

**[0092]** В настоящем документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту антитела, такому как, например, диателo, фрагмент Fab, Fab', F(ab')2, Fv, стабилизированный дисульфидной связью Fv-фрагмент (dsFv), $(dsFv)_2$,

биспецифический dsFv (dsFv-dsFv'), стабилизированное дисульфидными связями диатело (ds-диатело), одноцепочечная молекула антитела (scFv), однодоменное антитело (sdAb), димер scFv (двухвалентное антитело), мультиспецифическое антитело, образованное из части антитела, содержащей одну или более CDR, верблюжье однодоменное антитело, нанотело, доменное антитело, двухвалентное доменное антитело или любой другой фрагмент антитела, который связывается с антигеном, но не содержит полной структуры антитела. Антигенсвязывающий фрагмент обладает возможностью связывания с тем же антигеном, с которым связывается исходное антитело или исходный фрагмент антитела. В соответствии с конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область легкой цепи, константную область легкой цепи и Fd-сегмент тяжелой цепи. В соответствии с другими конкретными вариантами осуществления антигенсвязывающий фрагмент содержит Fab и F(ab').

**[0093]** В настоящем документе термин «одноцепочечное антитело» относится к стандартному для данной области техники одноцепочечному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, соединенные коротким пептидом размером от около 15 до около 20 аминокислот. В настоящем документе термин «однодоменное антитело» относится к стандартному для данной области однодоменному антителу, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи или которое содержит только вариабельную область тяжелой цепи.

**[0094]** В настоящем документе термин «человеческое антитело» относится к продуцируемому человеком антителу или к антителу, имеющему аминокислотную последовательность, соответствующую продуцируемому человеком антителу, получаемому любым известным в данной области способом. Данное определение человеческого антитела включает в себя интактные или полноразмерные антитела, их фрагменты и/или антитела, содержащие по меньшей мере один человеческий полипептид тяжелой и/или легкой цепи. Если антитело содержит константную область или часть константной области, константная область также получена из последовательностей человеческого происхождения.

**[0095]** Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелой или легкой цепи, которые «получены из» последовательностей человеческого происхождения,

если вариабельные области антитела получены из системы, в которой используется человеческий иммуноглобулин зародышевого типа или перестроенные гены иммуноглобулина. Такими иллюстративными системами являются библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемые на фаге, и трансгенные животные, отличные от человека, такие как мыши или крысы, несущие локусы человеческих иммуноглобулинов, как описано в настоящем документе. «Человеческое антитело» может содержать аминокислотные отличия по сравнению с иммуноглобулином зародышевой линии человека или перестроенными генами иммуноглобулинов, обусловленные, например, природными соматическими мутациями или намеренным встраиванием замен в каркас или антигенсвязывающий сайт, или обоими. Как правило, «человеческое антитело» по аминокислотной последовательности на по меньшей мере около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентично аминокислотной последовательности, кодируемой генами иммуноглобулина человеческой зародышевой линии или перестроенными генами иммуноглобулина. В некоторых случаях «человеческое антитело» может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные в результате анализа человеческих каркасных последовательностей, например, как описано в публикации Knappik *et al.*, (2000) J Mol Biol 296:57–86, или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов человеческих иммуноглобулинов, отображаемых на фаге, например, как описано в публикации Shi *et al.*, (2010) J Mol Biol 397:385–96 и в международной патентной публикации № WO2009/085462. Человеческие антитела, полученные из последовательностей иммуноглобулинов человека, могут быть получены с помощью таких систем, как фаговый дисплей, включая синтетические CDR и/или синтетические каркасы, или могут быть подвергнуты мутагенезу *in vitro* для улучшения свойств антитела, что позволяет получать антитела, которые не экспрессируются зародышевой линией человека *in vivo.* Антитела, в которых антигенсвязывающие сайты получены из видов, отличных от человека, не подходят под определение антитела человека.

**[0096]** В настоящем документе термин «гуманизированное антитело» относится к нечеловеческому антителу, которое модифицировано для увеличения гомологии последовательности с последовательностью антитела человека, так что антигенсвязывающие свойства антитела сохраняются, но его антигенность в человеческом теле уменьшается. Гуманизированные антитела включают антитела, у

которых антигенсвязывающие сайты получены от видов, отличных от человека, а каркасы вариабельных областей получены из последовательностей человеческих иммуноглобулинов. Гуманизированное антитело может содержать замены в каркасе, в результате чего каркас может не быть точной копией экспрессируемого человеческого иммуноглобулина или генных последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека.

**[0097]** В настоящем документе термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина получена из двух или более видов. Вариабельная область легкой и тяжелой цепей часто соответствует вариабельной области антитела, полученного от одного вида млекопитающего (например, мыши, крысы, кролика и т. д.), имеющего необходимые специфичность, аффинность и способность, в то время как константные области соответствуют последовательностям антитела, полученного от другого вида млекопитающего (например, человека), для предотвращения возникновения иммунного ответа у данного вида.

**[0098]** Термин «рекомбинантный» относится к ДНК, антителам и другим белкам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, когда сегменты из разных источников соединены с получением рекомбинантной ДНК, антител или белков.

**[0099]** Термин «эпитоп» означает часть антигена, с которой специфически связывается антитело. Как правило, эпитопы состоят из химически активных (таких как полярные, неполярные или гидрофобные) поверхностных группировок фрагментов, таких как боковые цепи аминокислот или полисахаридов, и могут иметь конкретные характеристики трехмерной структуры, а также конкретные характеристики заряда. Эпитоп может быть образован из смежных и/или несмежных аминокислот, формирующих конформационный пространственный блок. В случае прерывающегося эпитопа аминокислоты из разных частей линейной последовательности антигена подходят близко друг к другу в 3-мерном пространстве посредством сворачивания молекулы белка. «Эпитоп» антитела зависит от методологии, применяемой для выявления эпитопа.

**[00100]** Термин «паратоп» означает часть антитела, с которой специфически связывается антиген. Паратоп может быть линейным или дискретным, образованным за

счет пространственных взаимоотношений между аминокислотами, не находящимися в непрерывной последовательности, в отличие от взаимодействия линейно связанных аминокислот. Термины «паратоп легкой цепи» и «паратоп тяжелой цепи», или «аминокислотные остатки паратопа легкой цепи» и «аминокислотные остатки паратопа тяжелой цепи» означают остатки легкой и тяжелой цепей антитела, контактирующие, соответственно, с антигеном или в целом «остатки паратопа антитела» означают те аминокислоты антитела, которые контактируют с антигеном.

**[00101]** «Антиидиотипическое (анти-Id) антитело» представляет собой антитело, которое распознает антигенные детерминанты (например, паратоп или CDR) антитела. Специалистам в данной области техники по существу известен способ получения или приготовления антиидиотипического антитела. (Lathey, J. et al Immunology 1986 57(1):29-35). Анти-Id-антитело может быть блокирующим антиген или неблокирующим. Блокирующее антиген анти-Id-антитело может использоваться для обнаружения свободного антитела в пробе (например, антитела к PSMA, к CD3 или биспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе). Неблокирующее анти-Id-антитело может использоваться для обнаружения суммарных антител (свободных, частично связанных с антигеном или полностью связанных с антигеном) в образце. Анти-Id-антитело может быть получено посредством иммунизации животного антителом, к которому получают анти-Id-антитело. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антиидиотипическое антитело применяют для обнаружения уровня терапевтических антител (например, антитела к PSMA, к CD3 или биспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе) в образце. Анти-Id-антитело также может применяться как иммуноген для индукции иммунного ответа у еще одного животного, получая так называемое анти-анти-Id-антитело. Анти-анти-Id-антитело может быть идентично по эпитопам первичному мАт, которое индуцировало анти-Id-антитело. Таким образом, используя антитела к идиотипическим детерминантам мАт, можно идентифицировать другие клоны, экспрессирующие антитела идентичной специфичности. Анти-Id-антитела могут быть подвергнуты вариациям (получая таким образом варианты анти-Id-антитела) и/или дериватизированы посредством любой приемлемой методики, такой как описанные в других разделах настоящего документа в отношении антител, специфически связывающих PSMA или CD3, или биспецифических антител к PSMAxCD3.

**[00102]** В настоящем документе термин «мультиспецифическое антитело» относится к антителу, которое включает множество последовательностей вариабельного домена иммуноглобулина, причем первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания к первому эпитопу, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из множества обладает специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются или по существу не перекрываются. В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления мультиспецифическое антитело содержит третий, четвертый или пятый вариабельный домен иммуноглобулина. В варианте осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

**[00103]** В настоящем документе термин «биспецифическое антитело» относится к мультиспецифическому антителу, которое связывает не более двух эпитопов или двух антигенов. Биспецифическое антитело характеризуется последовательностью первого вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания к первому эпитопу (например, эпитопу на антигене PSMA), и последовательностью второго вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый и второй эпитопы расположены на различных антигенах, например на различных белках (или различных субъединицах мультимерного белка). В варианте осуществления биспецифическое антитело включает последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания к первому эпитопу, а также последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые обладают специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело включает полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания к первому эпитопу, и полуантитело или его фрагмент, обладающие специфичностью связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления биспецифическое антитело содержит scFv или его фрагмент, имеющий специфичность связывания к первому эпитопу, и scFv

или его фрагмент, имеющий специфичность связывания ко второму эпитопу. В варианте осуществления первый эпитоп расположен на PSMA, а второй эпитоп расположен на CD3.

**[00104]** В настоящем документе термин «простатспецифический мембранный антиген» или «PSMA» относится к мембранному белку II типа, экспрессируемому на определенных клетках. Аминокислотная последовательность PSMA *Pan troglodytes* (также называемых шимпанзе) приведена в SEQ ID NO:1416 (H2Q3K5_PANTR). Внеклеточный домен охватывает остатки 44–750, трансмембранный домен охватывает остатки 20–43, а цитоплазматический домен охватывает остатки 1–19 в SEQ ID NO: 1416.

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHN
MKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYD
VLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVLDIVPPFSAFSPQGMPEGDLV
YVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDP
ADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRHGIAEAV
GLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKM
HIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSF
GTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGN
YTLRVDCTPLMYSLVYNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGS
GNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYH
LTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYNISMKHPQEMKTYSVSF
DSLFSAVKNFTEIASKFTERLQDFDKSNPILLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYR
HVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGDVKRQISVAAFTVQAAAETL
SEVA (SEQ ID NO:1416)

**[00105]** Аминокислотная последовательность PSMA *Macaca fascicularis* (также называемого яванским макаком, макаком или макаком-крабоедом) приведена в SEQ ID NO:1417 (EHH56646.1). Внеклеточный домен охватывает остатки 44–750, трансмембранный домен охватывает остатки 20–43, а цитоплазматический домен охватывает остатки 1–19 в SEQ ID NO: 1417.

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSSEATNITPKHN
MKAFLDELKAENIKKFLHNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELTHYD
VLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPAGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDL
VYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGATGVILYSDP
DDYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGMAEA
VGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSASPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVK
MHIHSTSEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRS
FGMLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEG
NYTLRVDCTPLMYSLVYNLTKELESPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLG
SGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSSYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYH
LTVAQVRGGMVFELANSVVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYNISMKHPQEMKTYSVSF

DSLFSAVKNFTEIASKFSERLRDFDKSNPILLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYR
HVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSQAWGEVKRQISIATFTVQAAAETLS
EVA (SEQ ID NO:1417)

**[00106]** Аминокислотная последовательность PSMA человека приведена в SEQ ID NO:1418. Внеклеточный домен охватывает остатки 44–750, трансмембранный домен охватывает остатки 20–43, а цитоплазматический домен охватывает остатки 1–19 в SEQ ID NO: 1418.

MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHN
MKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYD
VLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLV
YVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDP
ADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAV
GLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKM
HIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSF
GTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGN
YTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGS
GNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYH
LTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFD
SLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRH
VIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLS
EVA (SEQ ID NO:1418)

**[00107]** Термин «PSMA» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог PSMA, который естественным образом экспрессируется клетками (включая клетки предстательной железы) или может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей полипептид. В конкретных вариантах осуществления PSMA представляет собой PSMA человека.

**[00108]** В настоящем документе термин «CD3» относится к антигену, который экспрессируется на Т-клетках в составе мультимерного комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) и который состоит из гомодимера или гетеродимера, образованного в результате ассоциации двух или четырех цепей рецептора: CD3-эпсилон, CD3-дельта, CD3-дзета и CD3-гамма. В некоторых вариантах осуществления антитела к CD3, предложенные в настоящем документе, связываются с полипептидом CD3-эпсилон, который вместе с CD3-гамма, -дельта и -дзета, а также гетеродимерами Т-клеточного рецептора альфа/бета и гамма/дельта образует комплекс Т-клеточный рецептор-CD3. Этот комплекс играет важную роль в связывании распознавания антигена с несколькими внутриклеточными путями сигнальной трансдукции. Комплекс CD3 опосредует трансдукцию сигнала, что приводит к активации Т-клеток и пролиферации.

Для иммунного ответа необходим CD3. Термин «CD3» включает любой вариант, изоформу и видовой гомолог CD3, который естественным образом экспрессируется клетками (включая Т-клетки) или который может экспрессироваться на клетках, трансфицированных генами или кДНК, кодирующей полипептид. В конкретных вариантах осуществления CD3 представляет собой CD3 человека. Все ссылки на белки, полипептиды и фрагменты белка в данном документе предназначены для обозначения человеческой версии соответствующего белка, полипептида или фрагмента белка, если явно не указано, что они принадлежат к отличным от человека видам. Таким образом, «CD3» означает человеческий CD3, если не указано, что он получен от видов, отличных от человека, например «мышиный CD3», «обезьяний CD3» и т. д.

**[00109]** Пример CD3-эпсилон человека содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1021.

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEI LWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYL RARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGG RQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO:1021)

**[00110]** Пример внеклеточного домена CD3-эпсилон человека содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1022.

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD (SEQ ID NO:1022)

**[00111]** Термины «специфическое связывание», или «специфически связывает», или «связывает» относятся к связыванию антитела с антигеном или эпитопом в пределах антигена с большей аффинностью, чем с другими антигенами. Как правило, антитело связывается с антигеном или эпитопом в пределах антигена с равновесной константой диссоциации ($K_D$), равной около $1 \times 10^{-7}$ М или менее, около $5 \times 10^{-8}$ М или менее, около $1 \times 10^{-8}$ М или менее, или около $5 \times 10^{-8}$ М или менее, например, около $1 \times 10^{-9}$ М или менее, около $1 \times 10^{-10}$ М или менее, около $1 \times 10^{-11}$ М или менее или около $1 \times 10^{-12}$ М или менее, как правило, с $K_D$, которая по меньшей мере в сто раз меньше его $K_D$ для связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином). Константу диссоциации можно измерить стандартными способами. Однако антитела, которые специфически связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут иметь перекрестную реактивность в отношении других родственных антигенов, например, в отношении такого же антигена от других биологических видов

(гомологов), таких как человек или обезьяна, например *Macaca fascicularis* (яванский макак, макак-крабоед) или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Если моноспецифическое антитело специфически связывает один антиген или один эпитоп, биспецифическое антитело специфически связывает два разных антигена или два разных эпитопа.

**[00112]** В тексте настоящего описания термины «CD3-специфический», или «специфически связывает CD3», или «антитело к CD3» относятся к антителам, которые специфически связываются с полипептидом CD3-эпсилон (SEQ ID NO:1021), включая антитела, которые специфически связываются с внеклеточным доменом (ECD) CD3-эпсилон (SEQ ID NO:1022). CD3-эпсилон вместе с CD3-гамма, -дельта и -дзета, и гетеродимерами Т-клеточного рецептора альфа/бета и гамма/дельта образуют комплекс Т-клеточный рецептор-CD3. Этот комплекс играет важную роль в связывании распознавания антигена с несколькими внутриклеточными путями сигнальной трансдукции. Комплекс CD3 опосредует трансдукцию сигнала, что приводит к активации Т-клеток и пролиферации. Для иммунного ответа необходим CD3.

**[00113]** Термин «KD» относится к константе диссоциации, получаемой из отношения Kd к Ka (т. е. Kd/Ka), и выражается в молярной концентрации (M). Значения KD для антител можно определять с помощью способов данной области техники, относящихся к настоящему описанию. Например, KD антитела может быть определена с помощью поверхностного плазмонного резонанса, например с помощью системы биосенсоров, например системы Biacore®, или с использованием технологии интерферометрии биослоев, например системы Octet RED96. Чем меньше значение KD антитела, тем выше аффинность, с которой антитело связывается с антигеном-мишенью.

**[00114]** В настоящем документе «Tagg» обозначает температуру, при которой белок начинает агрегировать либо через димеризацию, либо через олигомеризацию. Температура агрегации определяет начало агрегации, т. е. представляет собой температуру, при которой белок будет характеризоваться способностью к агрегации. Tagg может быть определена с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF) или кругового дихроизма (CD). С помощью этих методик можно обнаруживать незначительные изменения в конформации белка и, следовательно, обнаруживать начальную точку агрегации. Значения Tagg могут быть более низкими или более высокими, чем Tm. В тех случаях, когда Tagg является более низкой, чем Tm, белок

либо димеризуется, и/либо олигомеризуется в начале, а затем начинает развертываться позже при более высоких температурах, чем Tagg. В случаях, когда Tagg является более высокой, чем Tm, белок начинает развертываться в начале, а затем агрегировать при более высокой температуре, чем Tm. Оба явления обычно наблюдаются и зависят от аминокислотного состава и конформации белка.

**[00115]** В настоящем документе «Tm» или «температура средней точки» представляет собой температуру средней точки кривой теплового развертывания. Она относится к температуре, при которой 50% аминокислотной последовательности находится в своей нативной конформации, а остальные 50% являются денатурированными. Кривую теплового развертывания обычно откладывают на графике в виде функции от температуры. Tm используется для измерения стабильности белка. Как правило, более высокое значение Tm является показателем более стабильного белка. Tm может быть легка определена с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как спектроскопия кругового дихроизма, дифференциальная сканирующая калориметрия, дифференциальная сканирующая флуориметрия (основанная как внутреннем, так и на внешнем красителе), УФ-спектроскопия, FT-IR и изотермическая калориметрия (ITC).

**[00116]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой человеческое антитело.

**[00117]** В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее область VH любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее область VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее область VH любого из антител, описанных

в настоящем документе, и область VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в настоящем документе; и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. Репрезентативные аминокислотные последовательности VH и VL, включая аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, представлены в таблицах 4–12.

**[00118]** В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий область VH любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий область VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий область VH любого из антител, описанных в настоящем документе, и область VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено биспецифическое антитело к PSMA, содержащее связывающий домен, который связывается с PSMA, имеющий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH любого из антител, описанных в настоящем документе; и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител, описанных в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий область VH, область VL, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL антитела к CD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий область VH антитела к CD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий область VL антитела к CD3, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий область VH антитела к CD3, предложенного в настоящем документе, и область VL антитела к CD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к CD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3 антитела к CD3, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA дополнительно содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3, имеющий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к CD3, предложенного в настоящем документе, и CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к CD3, предложенного в настоящем документе.

**[00119]** В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывает PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается с

PSMA *Pan troglodytes* (шимпанзе). В других вариантах осуществления антитело специфически связывается с PSMA *Macaca fascicularis* (яванского макака, макака, макака-крабоеда). В других вариантах осуществления антитело специфически связывается с и/или PSMA человека. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается с PSMA *Pan troglodytes*, *Macaca fascicularis* и человека. В конкретных вариантах осуществления антитело специфически связывается как с PSMA яванского макака, так и с PSMA человека.

**[00120]** В определенных вариантах осуществления антитела к PSMA связываются с антигеном-мишенью шимпанзе. В одном варианте осуществления антитела связываются с антигенами-мишенями PSMA человека и макака с аффинностями в 5-кратном диапазоне относительно друг друга. Другими словами, кратность разницы в связывании антител равна менее 5. В этом случае идентичную молекулу антитела можно использовать как для доклинической оценки безопасности, активности и/или фармакокинетического профиля PSMA у приматов, так и в качестве лекарственного средства для людей. Другими словами, одна и та же PSMA-специфическая молекула может применяться в доклинических исследованиях на животных, а также в клинических исследованиях с участием людей. Это приводит к очень сопоставимым результатам и значительно более высокой прогностической способности исследований на животных по сравнению с видоспецифическими суррогатными молекулами. Так как домен PSMA обладает межвидовой специфичностью, т. е. реагирует с антигенами человека и макака, антитело или его фрагменты могут использоваться как для доклинической оценки безопасности, активности и/или фармакокинетического профиля этих связывающих доменов у приматов, так и в идентичной форме как лекарственное средство для людей.

**[00121]** В других вариантах осуществления PSMA находится на поверхности клетки.

**[00122]** В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело.

**[00123]** В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В других вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

**[00124]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой изотип IgG3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой изотип IgG4.

**[00125]** Иммуногенность терапевтических антител может быть связана с повышенным риском реакций на инфузию и сниженной длительностью терапевтического ответа (Baert *et al.*, (2003) N Engl J Med 348:602–08). Степень, с которой терапевтические антитела индуцируют иммунный ответ в организме-хозяине, может отчасти определяться аллотипом антитела (Stickler *et al.*, (2011) Genes and Immunity 12:213–21). Аллотип антитела связан с вариациями аминокислотной последовательности в конкретных положениях в последовательностях константных областей антитела. В таблице ниже представлены выбранные аллотипы IgG1, IgG2 и IgG4 некоторых вариантов осуществления.

| Аллотип | Аминокислотный остаток в позиции различия (нумерация остатков: индекс ЕС) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | IgG2 | | IgG4 | | IgG1 | | | |
| | 189 | 282 | 309 | 422 | 214 | 356 | 358 | 431 |
| G2m(n) | T | M | | | | | | |
| G2m(n-) | P | V | | | | | | |
| G2m(n)(n-) | T | V | | | | | | |
| GnG4m(a) | | | L | R | | | | |
| F1m(17) | | | | | K | E | M | A |
| G1m(17,1) | | | | | K | D | L | A |

**[00126]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n-). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n)/(n-). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип nG4m(a). В некоторых вариантах

осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G1m(17). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G1m(17,1).

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n-). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G2m(n)/(n-). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип nG4m(a). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G1m(17). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, представляет собой аллотип G1m(17,1).

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления антитело является поливалентным. В других вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

**[00129]** В определенных вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, которое представляет собой интактное антитело. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела к PSMA. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела к PSMA представляет собой функциональный фрагмент.

**[00130]** В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой диатело. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab'. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой F(ab')2. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет

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

**[00131]** В конкретных вариантах осуществления антитело к PSMA содержит область VH и область VL. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой нанотело. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антитело ламы. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий

фрагмент антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В других вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит антигенсвязывающий фрагмент антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой агонистическое антитело. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой антагонистическое антитело.

**[00132]** В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Кабата. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Чотиа. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с типовой системой нумерации. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В настоящем документе предложены примеры наборов из 6 CDR (CDR1–3 VH и CDR1–3 VL) определенных вариантов осуществления антител, включая примеры и таблицы 4–12 (антитела к PSMA), таблицы 16–22 (антитела к CD3) и таблицы 23–28 (антитела к PSMAxCD3) в настоящем документе. Другие группы CDR также предусмотрены и входят в объем вариантов осуществления антител, предложенных в настоящем документе.

**[00133]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:1, 2 и 3 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:16, 5 и 6 соответственно. В одном аспекте в

настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:7, 4 и 9 соответственно, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:10, 11 и 12 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:13, 14 и 3 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:16, 5 и 6 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:19, 20 и 21 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:22, 23 и 24 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:25, 26 и 27 соответственно, и (ii) VL, содержащую VL CDR1, VL CDR2 и VL CDR3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:28, 11 и 6 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:32. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:32. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:32. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:33. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее

легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:34. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:33, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:34. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:31. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:32. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:31, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:32. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:33. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:34. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:33, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:34.

**[00134]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:1, 2 и 3 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:38, 39 и 40 соответственно. В одном аспекте в

настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:7, 42 и 9 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:44, 45 и 46 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:13, 14 и 3 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:38, 39 и 40 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:19, 20 и 21 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:56, 57 и 58 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:25, 26 и 27 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:62, 45 и 40 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:66. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:66. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:66. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:33. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее

легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:68. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:33, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:68. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:31. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:66. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:31, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:66. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:33. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:68. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:33, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:68.

**[00135]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:69, 70 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в

настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:75, 76 и 77 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:78, 79 и 80 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:81, 82 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:87, 88 и 89 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:90, 91 и 92 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:93, 94 и 95 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:96, 79 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:101. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь,

имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:101. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:101, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:102.

**[00136]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:69, 70 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:106, 107 и 108 соответственно. В одном аспекте в

настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:75, 76 и 77 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:112, 113 и 114 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:81, 82 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:106, 107 и 108 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:87, 88 и 89 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:124, 125 и 126 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:93, 94 и 95 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, 113 и 108 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:101. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:101, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:101. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:101, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:136.

**[00137]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:137, 138 и 139 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 144 и 145 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:78, 79 и 148 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:149, 150 и 139 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:155, 156 и 157 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:90, 91 и 92 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:161, 162 и 163 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:79, 165 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь,

имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:169. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:167. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:167, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:169. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:102. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:169, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:102.

**[00138]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:137, 138 и 139

соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:106, 107 и 108 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 144 и 145 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:112, 113 и 114 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:149, 150 и 139 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:106, 107 и 108 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:155, 156 и 157 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:124, 125 и 126 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:161, 162 и 163 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:130, 113 и 108 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:167, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:169. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:169, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:167. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:167, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:134. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:169. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:136. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:169, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:136.

**[00139]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH,

имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 206 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 212 и 213 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, 215 и 216 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, 218 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 224 и 225 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, 227 и 228 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, 230 и 231 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, 215 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, и VL, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:237. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:235. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:235, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:237. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:237, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:238.

**[00140]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 206 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 212 и 213 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:248, 215 и 250 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, 218 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 224 и 225 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:260, 227 и 262 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, 230 и 231 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:266, 215 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:235, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:237. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:237, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:235. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:235, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:237. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:237, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272.

**[00141]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 274 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 280 и 213 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, 215 и 216 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, 286 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 292 и 225 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, 227 и 228 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, 298 и 231 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, 215 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:305. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:303. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:303, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:236. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:305. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:238. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:305, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:238.

**[00142]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 274 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 280 и 213 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:248, 215 и 250 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, 286 и 207 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 292 и 225 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:260, 227 и 262 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, 298 и 231 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:266, 215 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:303, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:305. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:305, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:303. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:303, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:305. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:305, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272.

**[00143]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 342 и 343 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:347, 348 и 213 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:214, 215 и 216 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:353, 354 и 343 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:208, 209 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 360 и 225 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:226, 363 и 228 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:365, 366 и 367 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:232, 215 и 210 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:372. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:372. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:371, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:372. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:373. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:374. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:373, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:374. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:371. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:372. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:371, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:372. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:373. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:374. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:373, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:374.

**[00144]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:375, 376 и 377 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:378, 379 и 380 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:381, 382 и 383 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:384, 385 и 386 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:387, 388 и 377 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:378, 379 и 380 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:393, 394 и 395 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:396, 397 и 398 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:399, 400 и 401 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:402, 385 и 380 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:406. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:406. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:405, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:406. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:407. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:408. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:407, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:408. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:405. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:406. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:405, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:406. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:407. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:408. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:407, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:408.

**[00145]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:205, 206 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 212 и 417 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:248, 215 и 250 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:217, 218 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:223, 224 и 429 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:260, 227 и 262 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:229, 230 и 435 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:266, 215 и 244 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:439, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:441, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:439. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:439, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:270. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:441. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:441, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:272.

**[00146]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:443, 444 и 445 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:446, 447 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 450 и 451 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:452, 453 и 454 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:455, 456 и 445 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:446, 447 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:461, 462 и 463 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:464, 465 и 466 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:467, 468 и 469 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:470, 453 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:473, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:475. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:476. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:475, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:476. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:473. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:473, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:475. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:476. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:475, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:476.

**[00147]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:477, 478 и 479 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:480, 481 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:483, 484 и 485 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:486, 487 и 488 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:489, 490 и 479 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:480, 481 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:495, 496 и 497 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:498, 499 и 500 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:501, 502 и 503 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:504, 487 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:507, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:509. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:510. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:509, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:510. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:507. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:507, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:509. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:510. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:509, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:510.

**[00148]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:69, 512 и 513 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:514, 515 и 516 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:517, 518 и 519 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:520, 385 и 522 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:523, 524 и 513 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:514, 515 и 516 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:529, 530 и 531 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:532, 533 и 534 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:535, 536 и 537 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:538, 385 и 516 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:542. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:542. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:541, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:542. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:543. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:544. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:543, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:544. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:541. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:542. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:541, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:542. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:543. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:544. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:543, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:544.

**[00149]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:545, 546 и 547 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:548, 549 и 550 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:143, 518 и 553 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:554, 555 и 556 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:557, 558 и 547 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548, 549 и 550 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:563, 564 и 565 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:566, 567 и 568 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:161, 570 и 571 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:572, 555 и 550 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:576. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:576. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:575, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:576. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:577. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:578. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:577, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:578. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:575. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:576. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:575, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:576. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:577. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:578. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:577, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:578.

**[00150]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:69, 70 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:75, 76 и 587 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:78, 79 и 80 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:81, 82 и 71 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 73 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:87, 88 и 89 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:90, 91 и 92 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:93, 94 и 95 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:96, 79 и 74 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:611. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:612. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:611, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:612. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:99, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:100. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:611. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:612. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:611, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:612.

**[00151]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:477, 478 и 615 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:480, 481 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:483, 484 и 621 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:486, 523 и 488 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:489, 490 и 615 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:480, 481 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:495, 496 и 633 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:498, 499 и 500 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:501, 502 и 639 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:504, 487 и 482 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:643, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:645. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:646. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:645, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:646. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:643. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:643, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:508. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:645. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:646. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:645, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:646.

**[00152]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:647, 648 и 649 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:650, 549 и 652 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:653, 518 и 655 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:656, 555 и 658 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:659, 660 и 649 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:650, 549 и 652 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:665, 666 и 667 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:566, 567 и 670 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:671, 672 и 673 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:674, 555 и 652 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:678. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:678. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:677, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:678. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:679. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:680. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:679, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:680. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:677. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:678. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:677, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:678. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:679. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:680. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:679, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:680.

**[00153]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:443, 682 и 445 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:446, 447 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:143, 688 и 451 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:452, 453 и 454 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:455, 694 и 445 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:446, 447 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:461, 700 и 463 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:464, 465 и 466 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:467, 706 и 469 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:470, 453 и 448 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:711, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:713. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:714. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:713, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:714. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:711. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:711, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:474. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:713. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:714. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:713, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:714.

**[00154]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:715, 716 и 717 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 719 и 720 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:721, 722 и 723 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:78, 725 и 726 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:727, 728 и 717 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:72, 719 и 720 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:733, 734 и 735 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:736, 737 и 738 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:739, 740 и 741 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:96, 725 и 720 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:746. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:746. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:745, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:746. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:747. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:748. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:747, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:748. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:745. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:746. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:745, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:746. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:747. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:748. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:747, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:748.

**[00155]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:647, 750 и 751 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:752, 481 и 754 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:653, 518 и 757 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:758, 487 и 760 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:659, 762 и 751 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:752, 481 и 754 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:665, 768 и 769 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:498, 499 и 772 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:671, 536 и 775 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:504, 487 и 754 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:780. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:779. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:780. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:779, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:780. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:781. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:782. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:781, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:782. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:779. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:780. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:779, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:780. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:781. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:782. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:781, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:782.

**[00156]** В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:783, 784 и 785 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548, 549 и 788 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:653, 518 и 791 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:554, 555 и 794 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:795, 796 и 785 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:548, 549 и 788 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:801, 802 и 803 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:566, 567 и 806 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:671, 536 и 809 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:572, 555 и 788 соответственно. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:814. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:814. В одном аспекте в настоящем

документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:813, и VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:814. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:815. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:816. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:815, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:816. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:813. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:814. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:813, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:814. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:815. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:816. В одном аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывает PSMA, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:815, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:816.

**[00157]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:31. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:99. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:167. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:235. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:303. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:371. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:405. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:439. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:473. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:507. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:541. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную

последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:575. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:643. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:677. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:711. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:779. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:813.

**[00158]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:32. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:66. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:100. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:134. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:236. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную

последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:372. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:406. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:474. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:508. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:542. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:576. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:678. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:746. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:780. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:814.

**[00159]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:33. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:101. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:237. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:305. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:373. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:407. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:441.

**[00160]** В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:102. В некоторых вариантах осуществления

изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:238. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:374. В некоторых вариантах осуществления изолированное антитело содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:408.

**[00161]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:205, 206 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:242, 209 и 244 соответственно. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с

SEQ ID NO:441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272.

**[00162]** В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое конкурирует за связывание с PSMA с любым из антител к PSMA, описанных в настоящем документе. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к PSMA, описанных в настоящем документе. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывает эпитоп на PSMA, который перекрывается с эпитопом на PSMA, связываемым антителом к PSMA, описанным в настоящем документе.

**[00163]** В одном аспекте предложено антитело, которое конкурирует за связывание с PSMA с эталонным антителом к PSMA. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывается с тем же эпитопом PSMA, что и эталонное антитело к PSMA. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывает эпитоп на PSMA, который перекрывается с эпитопом на PSMA, связываемым эталонным антителом к PSMA.

**[00164]** В некоторых вариантах осуществления эпитоп такой же, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одним или более из аминокислотных остатков 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611 или 612 аминокислотных последовательностей PSMA, как представлено на ФИГ. 1.

**[00165]** В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 597 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 598 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 599 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 600 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 601 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 602 аминокислотной последовательности PSMA, как

представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 603 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 604 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 605 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 606 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 607 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 608 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 609 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 610 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 611 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с аминокислотным остатком 612 аминокислотной последовательности PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одним или более остатками, выбранными из 597–598 (CR) в PSMA, как представлено на ФИГ. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело связывается с одним или более остатками, выбранными из 593–594 (LP), 595 (F), 596 (D), 600 (Y), 601 (A), 604 (L), 606–607 (KY), 607–609 (YAD) и 610–612 (KIY) в PSMA, как представлено на ФИГ. 1.

**[00166]** В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32. В одном варианте осуществления эталонное

антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH

имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3

VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую

CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID

NO:779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780. В одном варианте осуществления эталонное антитело к PSMA содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814.

**[00167]** В определенных вариантах осуществления предложены мультиспецифические антитела, которые специфически связываются с PSMA. В соответствии с определенными вариантами осуществления биспецифическое антитело может применяться для воздействия на две разные терапевтические мишени или для выполнения двух отдельных функций. Такие антитела могут применяться, например, для рекрутирования иммунной эффекторной клетки, например Т- или NK-клетки, к конкретной клетке-мишени. Известны и исследуются различные молекулы на основе фрагментов антител, например, для лечения злокачественного новообразования. Мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, может представлять собой триспецифическое антитело для двойного нацеливания на опухолевые клетки — это трифункциональные структуры, которые могут быть выполнены с возможностью нацеливания на две разные мишени / два разных эпитопа на опухолевой клетке и с третьей функциональной возможностью связываться с высокой аффинностью либо с Т-клетками, либо с NK-клетками. Триспецифические антитела, нацеленные на два разных эпитопа опухоли и взаимодействующие с Т- или NK-клетками, лизируют опухолевые клетки, которые экспрессируют обе мишени. Такие молекулы могут быть получены с помощью форматов антител, известных в данной области и подробно описанных в настоящем документе. (WO20151842071, WO2015158636, WO2010136172, WO2013174873). В варианте осуществления триспецифического антитела мультиспецифическое антитело специфично к PSMA и второму отдельному антигену на той же или другой опухолевой клетке и дополнительно специфично к эффекторной клетке, в частности Т-клетке или NK-клетке.

**[00168]** Также предложено биспецифическое антитело к PSMA x «антиген эффектора». В одном варианте осуществления антиген эффектора для биспецифического антитела к PSMA x «антиген эффектора» представляет собой CD3. Определенные предложенные мультиспецифические антитела к PSMAxCD3 могут применяться в доклинических исследованиях на животных, а также в клинических исследованиях и даже в терапии человека. Это связано с идентификацией биспецифического антитела к PSMAxCD3, которое в дополнение к связыванию с PSMA человека и CD3 человека соответственно также связывается с гомологами антигенов шимпанзе и макаков. Например, мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, могут применяться как терапевтический агент для лечения различных заболеваний, включая, без ограничений, рак. Ввиду вышеизложенного отпадает необходимость в конструировании суррогатного целевого мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 для тестирования на филогенетически далеких (от человека) видах. В результате идентичная молекула может использоваться в доклинических исследованиях на животных, поскольку предназначена для введения людям в клинических испытаниях, а также после регистрации и одобрения Управлением по контролю за изделиями медицинского назначения. Возможность использования той же молекулы для доклинического исследования на животных, что и при последующем введении людям, практически устраняет или, по меньшей мере, значительно снижает опасность того, что данные, полученные при доклинических исследованиях на животных, имеют ограниченную применимость к человеку. Вкратце, получение данных доклинической безопасности у животных, использующих ту же молекулу, которая фактически будет введена людям, в значительной степени обеспечивает применимость данных к значимому для человека сценарию. Напротив, в традиционных подходах с использованием суррогатных молекул указанные суррогатные молекулы должны быть молекулярно адаптированы к исследуемой системе на животных, используемой для доклинической оценки безопасности. Таким образом, молекула, применяемая при лечении людей, фактически отличается последовательностью, а также, вероятно, структурой от суррогатной молекулы, применяемой при доклиническом исследовании, по фармакокинетическим параметрам и/или биологической активности, вследствие чего данные, полученные при доклиническом исследовании на животных, имеют ограниченную применимость/переносимость к человеку. Применение суррогатных молекул требует конструирования, производства, очистки и определения характеристик полностью нового конструкта. Это приводит к

дополнительным затратам на разработку, и получение этой молекулы требует времени. В целом, суррогаты необходимо разрабатывать отдельно в дополнение к фактическому лекарственному средству, которое будет использоваться в терапии у людей, так что необходимо проводить две линии разработки для двух молекул. Таким образом, основное преимущество предложенных в настоящем документе мультиспецифических антител к PSMAxCD3, демонстрирующих межвидовую специфичность, описанную в настоящем документе, заключается в том, что идентичная молекула может применяться для терапевтических агентов у людей и в доклиническом исследовании на животных.

**[00169]** Другим основным преимуществом антител и мультиспецифических антител, предложенных в настоящем документе, является их применимость для доклинического исследования у различных приматов. Поведение потенциального лекарственного средства у животных в идеале должно служить показателем ожидаемого поведения этого потенциального лекарственного средства при введении человеку. Таким образом, данные, полученные в ходе такого доклинического исследования, должны по существу иметь высокую прогностическую силу для человека. Однако, как известно из недавнего клинического исследования фазы I для TGN1412 (моноклонального антитела к CD28), потенциальное лекарственное средство может действовать на приматов отличным от людей образом: Хотя в доклинических исследованиях антитела на животных, проведенных на яванских макаках, нежелательные эффекты не наблюдались или наблюдались лишь ограниченные нежелательные эффекты, при введении антитела у шести пациентов-людей развилась множественная органная недостаточность (Lancet 368 (2006), 2206–7). Результаты этих исключительно отрицательных событий свидетельствуют о том, что ограничение доклинических исследований только одним видом (приматом, отличным от шимпанзе) не может быть достаточным. Тот факт, что определенные антитела и мультиспецифические антитела, предложенные в настоящем документе, специфически связывают PSMA шимпанзе и яванского макака, может помочь преодолеть проблемы, возникшие в упомянутом выше случае. Соответственно, предложены средства и способы сведения к минимуму различий в эффектах при разработке и тестировании лекарственных средств для терапии человека.

**[00170]** В случае антител и мультиспецифических антител, предложенных в настоящем документе, также больше не требуется адаптировать подопытное животное к потенциальному лекарственному средству, предназначенному для введения человеку, например, создавать трансгенных животных. Межвидовая специфичность антитела к

PSMA или мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, позволяет непосредственно использовать антитело для доклинических исследований на приматах, отличных от шимпанзе, без каких-либо генетических манипуляций с животными. Как хорошо известно специалистам в данной области, подходы, в которых исследуемое животное адаптировано к потенциальному лекарственному средству, всегда несут риск того, что результаты, полученные в ходе доклинического исследования безопасности, являются менее репрезентативными и предсказуемыми для людей вследствие модификации животного. Например, у трансгенных животных белки, кодируемые трансгенами, часто сильно сверхэкспрессируются. Таким образом, полученные данные по биологической активности антитела к данному белковому антигену могут быть ограничены в их прогностическом значении для людей, у которых белок экспрессируется на значительно более низких, более физиологических уровнях.

**[00171]** Дополнительным преимуществом применения определенных антител, предложенных в настоящем документе, проявляющих межвидовую специфичность, является тот факт, что можно избежать использования шимпанзе, исчезающего вида, для исследования на животных. Шимпанзе являются наиболее близкими родственниками людей и недавно были объединены в семейство гоминид на основании данных геномного секвенирования (Wildman *et al.*, PNAS 100 (2003), 7181). Следовательно, данные, полученные для шимпанзе, по существу считаются весьма прогностическими для человека. Однако из-за статуса вида под угрозой исчезновения количество шимпанзе, которых можно использовать для медицинских экспериментов, сильно ограничено. Таким образом, как указано выше, содержание шимпанзе для испытаний на животных является дорогостоящим и этически проблематичным. Применение антител, предложенных в настоящем документе, позволяет избежать как этических проблем, так и финансовой нагрузки в ходе доклинических исследований без ущерба качеству, т. е. применимости, полученных данных исследований на животных. В свете этого применение антитела или мультиспецифического антитела, специфически связывающего PSMA, обеспечивает разумную альтернативу исследованиям на шимпанзе.

**[00172]** Еще одним дополнительным преимуществом определенных антител или мультиспецифических антител, предложенных в настоящем документе, которые специфически связываются с PSMA, является возможность получать множество образцов крови при их применении в рамках доклинических исследований на

животных, например в ходе исследований по фармакокинетике на животных. При использовании примата, отличного от шимпанзе, гораздо проще получить множество образцов крови, чем при использовании низших животных, например, мышей. Получение множества образцов крови позволяет проводить непрерывные исследования параметров крови для определения биологических эффектов, индуцированных антителом или мультиспецифическим антителом, специфически связывающим PSMA, предложенным в настоящем документе. Более того, получение множества образцов крови позволяет исследователю оценить фармакокинетический профиль антитела или мультиспецифического антитела, специфически связывающего PSMA, предложенного в настоящем документе, как определено в настоящем документе. Кроме того, потенциальные побочные эффекты, которые могут быть индуцированы указанным антителом или мультиспецифическим антителом, специфически связывающим PSMA, предложенным в настоящем документе, что отражается в показателях крови, могут быть измерены в разных образцах крови, полученных в ходе введения указанного антитела. Это может позволить определить потенциальный профиль токсичности антител или мультиспецифических антител, предложенных в настоящем документе.

**[00173]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB946 (PSMB895 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB947 (PSMB896 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB948 (PSMB897 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB949 (PSMB898 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB889. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB890. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB891. В определенных

вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB892. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB893. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB894. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB895. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB897. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB898. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB899. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMHB49SC1133_011A11_1. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896-G100A. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10-HC-G54E. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01-HC-D95E. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P75_F01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F07. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_E07. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_C01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F02. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P70_F02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_G02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A11. Каждое из этих антител дополнительно описано в разделе «Примеры» ниже, включая таблицы 4–12.

**[00174]** В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее VH и

VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR3 VH и CDR3 VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VL, CDR3 VL и CDR3 VL антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR3 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00175]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит VH из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-

G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит как VH, так и VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В конкретном варианте осуществления VH и VL получены из одного и того же клона антитела к PSMA.

**[00176]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит VH из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит как VH, так и VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01,

PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В конкретном варианте осуществления VH и VL получены из одного и того же клона антитела к PSMA. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3. В конкретных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой биспецифическое антитело к PSMAxCD3. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как VH, так и VL из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH из CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL из CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как VH, так и VL CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как VH, так и VL из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH из CD3B2030. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL из CD3B2030. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как VH, так и VL из CD3B2030.

**[00177]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит CDR1–3 VH из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит CDR1–3 VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894,

PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В конкретном варианте осуществления CDR1–3 VH и CDR1–3 VL происходят из одного и того же клона антитела к PSMA.

**[00178]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1–3 VH из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1–3 VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1, PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898, PSMB899, PSMHB49SC1133_011A11_1,

PSMB896-G100A, PSMA_P72_A10-HC-G54E, PSMA_P72_D01-HC-D95E, PSMA_P72_F01, PSMA_P75_F01, PSMA_P72_F07, PSMA_P70_F02, PSMA_P72_E07, PSMA_P72_D01, PSMA_P72_C01, PSMA_P72_A10, PSMA_P72_F02, PSMA_P72_G02 или PSMA_P72_A11. В конкретном варианте осуществления CDR1–3 VH и CDR1–3 VL происходят из одного и того же клона антитела к PSMA. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3. В конкретных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой биспецифическое антитело к PSMAxCD3. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VH из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VL из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из CD3B376. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VH из CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VL из CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из CD3B450. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VH из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VL из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из CD3W245. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VH из CD3B2030. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1–3 VL из CD3B2030. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит как CDR1–3 VH, так и CDR1–3 VL из CD3B2030.

**[00179]** В другом аспекте в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, которое связывает PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления

мультиспецифическое антитело представляет собой квадроспецифическое антитело. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, и (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который связывается с четвертой мишенью.

**[00180]** В другом аспекте в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от PSMA. В другом аспекте в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой биспецифическое антитело, которое содержит: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3. Примеры первых связывающих доменов, которые связываются с PSMA, предложены в настоящем документе. Примеры вторых связывающих доменов, которые связываются с CD3, также предложены в настоящем документе. Также предусмотрена любая комбинация (a) первого связывающего домена, который связывает PSMA, предложенного в настоящем документе, и (b) второго связывающего домена, который связывает CD3, предложенного в настоящем документе.

**[00181]** В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно,

причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную

последовательность с SEQ ID NO: 372. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID

NO: 542. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном

варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780. В одном варианте осуществления первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814.

**[00182]** В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в

соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе. В настоящем документе предложены примеры наборов из 6 CDR (CDR1–3 VH и CDR1–3 VL) определенных вариантов осуществления антител, включая примеры и таблицы 4–12 (антитела к PSMA), таблицы 16–22 (антитела к CD3) и таблицы 23–28 (антитела к PSMAxCD3) в настоящем документе. Другие группы CDR также предусмотрены и входят в объем вариантов осуществления антител, предложенных в настоящем документе.

**[00183]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен связывает антиген PSMA. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывает эпитоп PSMA. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена PSMA. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа PSMA. В некоторых вариантах осуществления PSMA находится на поверхности Т-клетки.

**[00184]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является антигеном PSMA и третья мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая

мишень не является антигеном PSMA и четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном PSMA и четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является антигеном PSMA, третья мишень не является антигеном PSMA и четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является эпитопом PSMA и третья мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является эпитопом PSMA и четвертая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом PSMA и четвертая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень не является эпитопом PSMA, третья мишень не является эпитопом PSMA и четвертая мишень не является эпитопом PSMA.

**[00185]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, вторая мишень представляет собой CD3, а мультиспецифическое антитело к PSMA содержит второй связывающий домен, который связывается с CD3.

**[00186]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:817, 818 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:823, 824 и 825 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:826, 487 и 828 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:829, 830 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:835, 836 и 837 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:838, 839 и 840 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:841, 842 и 843 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:844, 487 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA,

предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:849. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:849, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:847. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:847, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет

идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:849. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:849, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:850.

**[00187]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:817, 818 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:823, 824 и 825 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:826, 487 и 828 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:829, 830 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID

NO:835, 836 и 837 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:838, 839 и 840 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:841, 842 и 843 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:844, 487 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:883. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:883, и легкую цепь, имеющую аминокислотную

последовательность с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:847. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:847, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:883. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:850. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:883, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:850.

**[00188]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH,

имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:817, 818 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:823, 824 и 825 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:826, 487 и 828 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:829, 830 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:835, 836 и 837 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:838, 907 и 840 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:841, 842 и 843 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:844, 487 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который

связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:915. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:915, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:917. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:917, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:915. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:915, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в

настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:917. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:917, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:918.

**[00189]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:817, 818 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:823, 824 и 825 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:826, 487 и 828 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:829, 830 и 819 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:820, 821 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй

связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:835, 836 и 837 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:838, 907 и 840 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:841, 842 и 843 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:844, 487 и 822 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:915. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:915, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:951. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который

связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:951, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:915. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:915, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:951. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:918. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:951, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:918.

**[00190]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:1, 954 и 955 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:956, 957 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:7, 960 и 961 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:962, 963 и 964 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:13, 966 и 955 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:956, 957 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:19, 972 и 973 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:974, 975 и 976 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:25, 978 и 979 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:980, 963 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие

аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:983. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:983, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:985. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:985, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:983. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:983, и VL,

имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:985. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:985, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:986.

**[00191]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:1, 954 и 955 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO:956, 957 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:7, 960 и 961 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:962, 963 и 964 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:13, 966 и 955 соответственно, и (ii) VL, содержащую

CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:956, 957 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:19, 972 и 973 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:974, 975 и 976 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:25, 978 и 979 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:980, 963 и 958 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:983. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:983, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1019. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который

связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1019, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:983. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:983, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1019. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:986. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1019, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет

идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:986.

**[00192]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1467, 1468 и 1469 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1470, 1471 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1473, 1474 и 1475 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1476, 1477 и 1478 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1479, 1480 и 1481 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1482, 1477 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1508, 1509 и 1469 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1470, 1471 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1510, 1511 и 1512 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1513, 1514 и 1515 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем

документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:1463; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1463. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1463, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1463. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1463, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1464.

**[00193]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH,

имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1467, 1468 и 1506 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1470, 1471 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1473, 1474 и 1507 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1476, 1477 и 1478 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1479, 1480 и 1518 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1482, 1477 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1508, 1509 и 1506 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1470, 1471 и 1472 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1516, 1511 и 1517 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1513, 1514 и 1515 соответственно. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:1505; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к

PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1505. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1505, и VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1505. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1505, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1464.

**[00194]** В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен, который связывается с CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL соответственно, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем

документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, которая имеет идентичность по меньшей мере 95% с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO:1524.

**[00195]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:33. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:101. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:169. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:237. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:305. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:373. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:407. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем

документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:441. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1242. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1244. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1248. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1250. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1252. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1254. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1256. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит НС, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную

аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1258. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1260. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1262. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1264. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1266. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1268. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1270.

**[00196]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:34. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную

аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:102. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:136. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:238. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:272. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:374. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:408.

**[00197]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1485. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1486. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем

документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1487. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1488. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1489. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1490. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1491. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1492. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1493. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1494. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1495. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1496. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1497. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA,

содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1498. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1499. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1500. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1526. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1527. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1528. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1529. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1530. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1531.

**[00198]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1485. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную

аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1486. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1487. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1488. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1489. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1490. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1491. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1492. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1493. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1494. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем

документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1495. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1496. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1497. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1498. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1499. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1500. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1526. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1527. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную

аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1528. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1529. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1530. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1531.

**[00199]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272.

**[00200]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:849. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:883. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:917. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC,

имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:951. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:985. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1019. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1504. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1455. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1192. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1194. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1167. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1218. В некоторых вариантах

осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1238.

**[00201]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:850. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:918. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:986. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1193. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1195. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит LC, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1219.

**[00202]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1186. В некоторых вариантах осуществления

мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1187. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1523. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1186. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1187. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1523. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1524.

**[00203]** В настоящем документе предложено изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно,

причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1524. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:1467, 1468, 1506, 1470, 1471 и 1472 соответственно; причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv из SEQ ID NO:1524 соответственно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC1 из SEQ ID NO:1455.

**[00204]** В настоящем документе предложено изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй

связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1286. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:1, 954, 955, 956, 957 и 958 соответственно; причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv из SEQ ID NO:1186 соответственно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:441; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC1 из SEQ ID NO:1192.

**[00205]** В настоящем документе предложено изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:406, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH,

CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1523. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:375, 376, 377, 378, 379 и 380 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:1467, 1468, 1469, 1470, 1471 и 1472 соответственно; причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:406, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv из SEQ ID NO:1523 соответственно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:407; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:408 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC1 из SEQ ID NO:1504.

**[00206]** В настоящем документе предложено изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH,

CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 848. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO:817, 818, 819, 820, 821 и 822 соответственно; причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:848 соответственно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1244; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит (i) HC1, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:849; и (ii) LC1, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:850. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1244; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит (i) HC1, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 883; и (ii) LC1, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:850.

**[00207]** Примеры вариантов осуществления антитела к PSMA предложены в настоящем документе, включая раздел «Примеры» и таблицы 4–12. Примеры вариантов осуществления антител к CD3 предложены в настоящем документе, включая раздел «Примеры» и таблицы 16–22. Примеры вариантов осуществления антитела к PSMAxCD3 предложены в настоящем документе, включая раздел «Примеры» и таблицы 23–28.

**[00208]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB889. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB890. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB891. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB892. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB893. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB894. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB895. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB896. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB897. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB898. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB899. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMHB49SC1133_011A11_1. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMB896-G100A. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_A10-HC-G54E. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_D01-HC-D95E. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый

связывающий домен PSMA_P72_F01. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P75_F01. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_F07. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_E07. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_D01. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_C01. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_A10. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_F02. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P70_F02. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_G02. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит первый связывающий домен PSMA_P72_A11. Каждое из этих антител дополнительно описано в разделе «Примеры» ниже. В конкретном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00209]** В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит VH и VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH и CDR3 VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах

осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит CDR1 VL, CDR3 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее первый связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00210]** В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит VH и VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее

первый связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH и CDR3 VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит CDR1 VL, CDR3 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28.

**[00211]** В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее второй связывающий домен, который содержит VH любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее первый связывающий домен, который содержит VL любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее второй связывающий домен, который содержит VH и VL любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее второй связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH и CDR3 VH любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее второй связывающий домен, который содержит CDR1 VL, CDR3 VL и CDR3 VL любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В других вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее второй связывающий домен, который содержит CDR1 VH, CDR3 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к CD3, представленных в таблицах 16–22 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют системе нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют системе нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH,

CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют системе нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют системе нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответствуют системе нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00212]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1353, PS3B1505, PS3B1508, PS3B1917, PS3B1918, PS3B1919, PS3B1920, PS3B1921, PS3B1922, PS3B1923, PS3B1924, PS3B1925, PS3B1926, PS3B1927, PS3B1928, PSMB2908, PSMB2909, PS3B917, PS3B918, PS3B913, PS3B915, PS3B914, PS3B916, PS3B919, PS3B921, PS3B920, PS3B922, PS3B912, PS3B930, PS3B931, PS3B926, PS3B928, PS3B927, PS3B929, PS3B932, PS3B934, PS3B933, PS3B935, PS3B925, PS3B1352, PS3B1353, PS3B1354, PS3B1355, PS3B1356, PS3B1357, PS3B1358, PSMB937, PS3B1391 или PS3B1396. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1353. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1505. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1508. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1917. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1918. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1919. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1920. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1921. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1922. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1923. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1924. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1925. В одном

варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1926. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1927. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1928. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PSMB2908. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PSMB2909. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B917. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B918. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B913. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B915. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B914. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B916. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B919. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B921. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B920. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B922. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B912. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B930. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B931. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B926. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B928. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B927. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B929. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B932. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B934. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B933. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к

PSMAxCD3 представляет собой PS3B935. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B925. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1352. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1353. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1354. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1355. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1356. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1357. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1358. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PSMB937. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1391. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой PS3B1396.

**[00213]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1353, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1353, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1353, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA.

**[00214]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1505, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое

антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1505, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1505, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1505, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1505, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1505, которое связывается с PSMA.

**[00215]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1508, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1508, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1508, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1508, которое связывается с PSMA.

**[00216]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1917, которое связывается с PSMA.

**[00217]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1918, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1918, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1918, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1918, которое связывается с PSMA.

**[00218]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1919, которое связывается с PSMA.

**[00219]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1920, которое связывается с PSMA.

**[00220]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1921, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1921, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1921, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1921, которое связывается с PSMA.

**[00221]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1922, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1922, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1922, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1922, которое связывается с PSMA.

**[00222]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1923, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1923, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1923, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1923, которое связывается с PSMA.

**[00223]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1924, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1924, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1924, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1924, которое связывается с PSMA.

**[00224]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое

антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1925, которое связывается с PSMA.

**[00225]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1926, которое связывается с PSMA.

**[00226]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1927, которое связывается с PSMA.

**[00227]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1928, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1928, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1928, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1928, которое связывается с PSMA.

**[00228]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B917, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B917, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B917, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B917, которое связывается с PSMA.

**[00229]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B918, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B918, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B918, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B918, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B918, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B918, которое связывается с PSMA.

**[00230]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B913, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B913, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B913, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B913, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B913, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B913, которое связывается с PSMA.

**[00231]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B915, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B915, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B915, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B915, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B915, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B915, которое связывается с PSMA.

**[00232]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B914, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B914, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B914, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B914, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B914, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B914, которое связывается с PSMA.

**[00233]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B916, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B916, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B916, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B916, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B916, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B916, которое связывается с PSMA.

**[00234]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B919, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B919, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B919, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к

PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B919, которое связывается с PSMA.

**[00235]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B921, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B921, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B921, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B921, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B921, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B921, которое связывается с PSMA.

**[00236]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B920, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B920, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B920, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B920, которое связывается с PSMA.

**[00237]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B922, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B922, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B922, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B922, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B922, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B922, которое связывается с PSMA.

**[00238]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B912, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B912, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B912, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B912, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B912, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B912, которое связывается с PSMA.

**[00239]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B930, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B930, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B930, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B930, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B930, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B930, которое связывается с PSMA.

**[00240]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B931, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B931, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B931, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B931, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B931, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B931, которое связывается с PSMA.

**[00241]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B926, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B926, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B926, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к

PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B926, которое связывается с PSMA.

**[00242]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B928, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B928, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B928, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B928, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B928, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B928, которое связывается с PSMA.

**[00243]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B927, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B927, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B927, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B927, которое связывается с PSMA.

**[00244]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B929, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B929, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B929, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B929, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B929, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B929, которое связывается с PSMA.

**[00245]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B932, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B932, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B932, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B932, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B932, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B932, которое связывается с PSMA.

**[00246]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B934, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B934, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B934, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B934, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B934, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B934, которое связывается с PSMA.

**[00247]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B933, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B933, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B933, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B933, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B933, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B933, которое связывается с PSMA.

**[00248]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B935, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B935, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B935, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B935, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B935, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к

PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B935, которое связывается с PSMA.

**[00249]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B925, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B925, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B925, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B925, которое связывается с PSMA.

**[00250]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1352, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1352, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1352, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1352, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1352, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1352, которое связывается с PSMA.

**[00251]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1353, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1353, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1353, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1353, которое связывается с PSMA.

**[00252]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1354, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1354, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1354, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1354, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1354, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1354, которое связывается с PSMA.

**[00253]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1355, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1355, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1355, которое связывается с CD3. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1355, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1355, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1355, которое связывается с PSMA.

**[00254]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1356, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1356, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1356, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1356, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1356, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1356, которое связывается с PSMA.

**[00255]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1357, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1357, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1357, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1357, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1357, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к

PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1357, которое связывается с PSMA.

**[00256]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1358, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1358, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1358, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1358, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1358, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1358, которое связывается с PSMA.

**[00257]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B937, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B937, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B937, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B937, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B937, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B937, которое связывается с PSMA.

**[00258]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1391, которое

связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1391, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1391, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1391, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1391, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1391, которое связывается с PSMA.

**[00259]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 из PS3B1396, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC1 из PS3B1396, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC1 и LC1 из PS3B1396, которое связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 из PS3B1396, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность LC2 из PS3B1396, которое связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит аминокислотную последовательность HC2 и LC2 из PS3B1396, которое связывается с PSMA.

**[00260]** В конкретных вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело, включающее антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, в формате «выступ во впадину». В конкретных вариантах осуществления предложено биспецифическое антитело, включающее антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, в формате «выступ во впадину». В конкретных вариантах осуществления предложено триспецифическое антитело, включающее антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, в формате «выступ во впадину». В конкретных

вариантах осуществления предложено квадроспецифическое антитело, включающее антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, в формате «выступ во впадину». Другие специфичности могут быть добавлены к антителу в формате «выступ во впадину» с применением способов, хорошо известных в данной области (например, добавление scFv к N-концу или C-концу). Кроме того, в данной области также известны и предусмотрены другие форматы и способы получения мультиспецифических антител. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, включено в биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, включено в триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, включено в квадроспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, включено в мультиспецифическое антитело.

**[00261]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым эпитопом PSMA, и второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом, причем первый эпитоп PSMA и второй эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым эпитопом PSMA, и второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом, причем первый эпитоп PSMA и второй эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления триспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым эпитопом PSMA, второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом, и третий связывающий домен, который связывается с третьим эпитопом, причем первый эпитоп PSMA, второй эпитоп и третий эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления квадроспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым эпитопом PSMA, второй связывающий домен, который

связывается со вторым эпитопом, третий связывающий домен, который связывается с третьим эпитопом, и четвертый связывающий домен, который связывается с четвертым эпитопом, причем первый эпитоп PSMA, второй эпитоп, третий эпитоп и четвертый эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым антигеном PSMA, и второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном, причем первый антиген PSMA и второй антиген не одинаковы. В определенных вариантах осуществления биспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым антигеном PSMA, и второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном, причем первый антиген PSMA и второй антиген не одинаковы. В определенных вариантах осуществления триспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым антигеном PSMA, второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном, и третий связывающий домен, который связывается с третьим антигеном, причем первый антиген PSMA, второй антиген и третий антиген не одинаковы. В определенных вариантах осуществления квадроспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с первым антигеном PSMA, второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном, третий связывающий домен, который связывается с третьим антигеном, и четвертый связывающий домен, который связывается с четвертым антигеном, причем первый антиген PSMA, второй антиген, третий антиген и четвертый антиген не одинаковы. В конкретном варианте осуществления антитело к PSMA или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в настоящем документе, специфически связываются с PSMA.

**[00262]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит вариабельные области тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В

некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, а второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело не является однодоменным антителом или нанотелом. В некоторых вариантах осуществления третий связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления четвертый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи.

**[00263]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMA или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с первым эпитопом, расположенным на PSMA, и вторым эпитопом второго антигена-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени.

**[00264]** В конкретных вариантах осуществления антиген PSMA находится на поверхности Т-клетки. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень не является PSMA. Связывание мультиспецифического антитела к PSMA с PSMA, присутствующим на поверхности Т-клетки, и связывание второго антигена-

мишени, присутствующего на поверхности второй клетки-мишени, может, например, привести к уничтожению второй клетки-мишени. В другом варианте осуществления связывание мультиспецифического антитела к PSMA с PSMA, присутствующим на поверхности Т-клетки, и связывание второго антигена-мишени, например, может приводить к активации Т-клетки.

**[00265]** В другом аспекте в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело, которое содержит первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и второй связывающий домен, который связывается с CD3 («мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3»). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой квадроспецифическое антитело.

**[00266]** В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3, и (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3, (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который связывается с четвертой мишенью.

**[00267]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно,

причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в

настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие

аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:473; и (ii) VL,

содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет

аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в

настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814.

**[00268]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе,

аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена, который связывает PSMA, приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00269]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен связывает антиген PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен связывает эпитоп PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен специфически связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, PSMA находится на поверхности Т-клетки.

**[00270]** В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности

CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:848. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:916. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:984. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:1463; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3

VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:1464. В одном варианте осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в данном документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит: (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, с SEQ ID NO:1505; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, с SEQ ID NO:1464.

**[00271]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена, который связывает CD3, приведены в

соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00272]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен связывает антиген CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен связывает эпитоп CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена CD3. В некоторых вариантах осуществления CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа CD3. В некоторых вариантах осуществления CD3 находится на поверхности Т-клетки.

**[00273]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном PSMA и четвертая мишень не является антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является антигеном CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является антигеном CD3 и четвертая мишень не является антигеном CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом PSMA и четвертая мишень не является эпитопом PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, четвертая мишень не является эпитопом CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMAxCD3, предложенных в настоящем документе, третья мишень не является эпитопом CD3 и четвертая мишень не является эпитопом CD3.

**[00274]** В конкретном варианте осуществления мишень представляет собой млекопитающее. В конкретном варианте осуществления мишень представляет собой крысу. В конкретном варианте осуществления мишень представляет собой мышь. В конкретном варианте осуществления мишень представляет собой примата. В конкретном варианте осуществления мишень представляет собой человека.

**[00275]** В конкретных вариантах осуществления предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 в формате «выступ во впадину». В конкретных вариантах осуществления предложено биспецифическое антитело к PSMAxCD3 в формате «выступ во впадину». В конкретных вариантах осуществления предложено триспецифическое антитело в формате «выступ во впадину». В конкретных вариантах осуществления предложено квадроспецифическое антитело в формате «выступ во впадину». Другие специфичности могут быть добавлены к антителу в формате «выступ во впадину» с применением способов, хорошо известных в данной области (например, добавление scFv к N-концу или C-концу). Кроме того, в данной области также известны и предусмотрены другие форматы и способы получения мультиспецифических антител. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, включено в биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, включено в триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, включено в квадроспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, включено в мультиспецифическое антитело.

**[00276]** В определенных вариантах осуществления триспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с эпитопом PSMA, второй связывающий домен, включающий антитело к CD3, предложенное в настоящем документе, который связывается с CD3, и третий связывающий домен, который связывается с третьим эпитопом, причем эпитоп PSMA, эпитоп CD3 и третий эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления квадроспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с эпитопом PSMA, второй связывающий домен, включающий антитело к CD3, предложенное в настоящем документе, который связывается с эпитопом CD3, третий связывающий домен, который связывается с третьим эпитопом, и четвертый связывающий домен, который связывается с четвертым эпитопом, причем эпитоп PSMA, эпитоп CD3, третий эпитоп и четвертый эпитоп не одинаковы. В определенных вариантах осуществления триспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, содержит первый связывающий домен, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, который связывается с антигеном PSMA, второй связывающий домен, включающий антитело к CD3, предложенное в настоящем документе, который связывается с антигеном CD3, и третий связывающий домен, который связывается с третьим антигеном, причем антиген PSMA, антиген CD3 и третий антиген не одинаковы. В определенных вариантах осуществления квадроспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, которое связывается с антигеном PSMA, второй связывающий домен, включающий антитело к CD3, предложенное в настоящем документе, который связывается с антигеном CD3, третий связывающий домен, который связывается с третьим антигеном, и четвертый связывающий домен, который связывается с четвертым антигеном, причем антиген PSMA, антиген CD3, третий антиген и четвертый антиген не одинаковы. В определенных вариантах осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, первый связывающий домен, который связывается с PSMA, специфически связывается с PSMA. В другом варианте осуществления мультиспецифического антитела к PSMAxCD3, предложенного в настоящем документе, второй связывающий домен, который связывает CD3, специфически связывается с CD3. В других вариантах осуществления мультиспецифического антитела PSMAxCD3, предложенного в

настоящем документе, первый связывающий домен, который связывается с PSMA, специфически связывается с PSMA, и второй связывающий домен, который связывается с CD3, специфически связывается с CD3.

**[00277]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит вариабельные области тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, а второй связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA не является однодоменным антителом или нанотелом. В некоторых вариантах осуществления третий связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления четвертый связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи.

**[00278]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3 или их антигенсвязывающие фрагменты связываются с первым эпитопом, расположенным на PSMA, и вторым эпитопом, расположенным на CD3. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с антигеном CD3. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается с антигеном CD3. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на антигене CD3. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено

мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на антигене CD3.

**[00279]** В конкретных вариантах осуществления антиген PSMA находится на поверхности Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления антиген CD3 находится на поверхности Т-клетки. Связывание мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 с PSMA и CD3, присутствующими на поверхности Т-клеток, может, например, приводить к уничтожению клетки. В других вариантах осуществления связывание мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 с PSMA и CD3, присутствующими на поверхности Т-клеток, может, например, приводить к активации Т-клетки.

**[00280]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA включает одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA включает однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA включает нанотело. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA включает VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA включает антитело ламы.

**[00281]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA включает одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA включает однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA включает нанотело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA включает VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA включает антитело ламы. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA не включает одноцепочечное антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA не включает однодоменное антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA не включает нанотело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA не включает VHH-антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA не включает антитело ламы.

**[00282]** В соответствии с другим конкретным аспектом в настоящем документе предложено антитело к PSMA или его антигенсвязывающий фрагмент, которые индуцируют антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC). Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут, например, индуцировать ADCC *in vitro*.

**[00283]** В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность второй клетки *in vitro* с $EC_{50}$ менее около 160 пМ при оценке *in vitro* при отношении эффекторных клеток к клеткам-мишеням 1 : 1.

**[00284]** В некоторых вариантах осуществления CD3 находится на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления CD3 находится на поверхности Т-клетки, а второй антиген-мишень представляет собой PSMA на поверхности второй клетки. В некоторых вариантах осуществления уничтожение второй клетки происходит, когда мультиспецифическое антитело связывается с CD3 на поверхности Т-клетки и с антигеном-мишенью PSMA на поверхности второй клетки. В некоторых вариантах осуществления вторая клетка представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления вторая клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления вторая клетка представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления вторая клетка представляет собой раковую клетку почки.

**[00285]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность второй клетки *in vitro* с $EC_{50}$ менее около 500 пМ. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело индуцирует зависимую от Т-клеток цитотоксичность второй клетки *in vitro* с $EC_{50}$ менее около 300 пМ. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело индуцирует зависимую от γ-δ-Т-клеток цитотоксичность второй клетки *in vitro* с $EC_{50}$ менее около 160 пМ. В некоторых вариантах осуществления $EC_{50}$ оценивают с помощью смеси эффекторных γ-δ-Т-клеток и клеток-мишеней, экспрессирующих второй антиген-мишень. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,01 к 1 до около 5 к 1. В некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет от около 0,1 к 1 до около 2 к 1. В

некоторых вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням составляет около 1 : 1.

**[00286]** В определенных вариантах осуществления $EC_{50}$ составляет менее чем около 1000 пМ, менее чем около 900 пМ, менее чем около 800 пМ, менее чем около 700 пМ, менее чем около 600 пМ, менее чем около 500 пМ, менее чем около 400 пМ, менее чем около 300 пМ, менее чем около 200 пМ, менее чем около 190 пМ, менее чем около 180 пМ, менее чем около 170 пМ, менее чем около 160 пМ, менее чем около 150 пМ, менее чем около 140 пМ, менее чем около 130 пМ, менее чем около 120 пМ, менее чем около 110 пМ, менее чем около 100 пМ, менее чем около 90 пМ, менее чем около 80 пМ, менее чем около 70 пМ, менее чем около 60 пМ, менее чем около 50 пМ, менее чем около 40 пМ, менее чем около 30 пМ, менее чем около 20 пМ или менее чем около 10 пМ.

**[00287]** В определенных вариантах осуществления отношение эффекторных клеток к клеткам-мишеням может составлять, например, 0,01 : 1, 0,02 : 1, 0,03 : 1, 0,04 : 1, 0,05 : 1, 0,06 : 1, 0,07 : 1, 0,08 : 1, 0,09 : 1, 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1, 5 : 1, 6 : 1, 7 : 1, 8 : 1, 9 : 1 или 10 : 1. В определенных вариантах осуществления концентрация мультиспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента составляет около 0,000005 нг/мл, около 0,00005 нг/мл, около 0,0005 нг/мл, около 0,005 нг/мл, около 0,01 нг/мл, около 0,02 нг/мл, около 0,03 нг/мл, около 0,04 нг/мл, около 0,05 нг/мл, около 0,06 нг/мл, около 0,07 нг/мл, около 0,08 нг/мл, около 0,09 нг/мл, около 0,1 нг/мл, около 0,5 нг/мл, около 1,0 нг/мл, около 10 нг/мл, около 20 нг/мл около, около 30 нг/мл, около 40 нг/мл, около 50 нг/мл, около 60 нг/мл, около 70 нг/мл, около 80 нг/мл, около 90 нг/мл, около 100 нг/мл или около 1000 нг/мл.

**[00288]** В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое конкурирует за связывание с PSMA с любым из антител к PSMA, описанных в настоящем документе. В другом аспекте в настоящем документе предложено антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и любое из антител к PSMA, описанных в настоящем документе. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывает эпитоп на PSMA, который перекрывается с эпитопом на PSMA, связываемым антителом к PSMA, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах

осуществления антитело к PSMA содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит VH антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит VH и VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело.

**[00289]** В другом аспекте предложено антитело, которое конкурирует за связывание с PSMA с эталонным антителом к PSMA. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывается с тем же эпитопом PSMA, что и эталонное антитело к

PSMA. В другом аспекте предложено антитело к PSMA, которое связывает эпитоп на PSMA, который перекрывается с эпитопом на PSMA, связываемым эталонным антителом к PSMA. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит VH эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит VL эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит VH и VL эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL из эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL эталонного антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем

нумерации, предложенных в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело.

**[00290]** В описании также предложено изолированное мультиспецифическое антитело, содержащее: первую полумолекулу и вторую полумолекулу, причем первая полумолекула содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, а вторая полумолекула содержит третий антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен специфически связывает PSMA, второй антигенсвязывающий домен специфически связывает вторую мишень, а третий антигенсвязывающий домен специфически связывает третью мишень. В определенных вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD3.

**[00291]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 активирует Т-клетки CD3 +. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 связывается с PSMA на клетках предстательной железы и связывается с CD3 на Т-клетках. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 рекрутирует Т-клетки CD3+ в клетки, экспрессирующие PSMA. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 индуцирует пролиферацию Т-клеток. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело PSMAxCD3 индуцирует опосредованное Т-клетками уничтожение клеток, экспрессирующих PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело PSMAxCD3 специфически связывает PSMA и CD3 с аффинностью, которая приводит к активации или рекрутированию Т-клеток CD3+ только при одновременном соединении с CD3 и PSMA. В конкретных вариантах осуществления клетки, экспрессирующие PSMA, представляет собой клетки предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие PSMA, представляют собой раковые клетки предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие PSMA, представляют собой клетки почки. В некоторых вариантах

осуществления клетки, экспрессирующие PSMA, представляют собой раковые клетки почки.

**[00292]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, иммунные эффекторные свойства антител, предложенных в настоящем документе, могут быть усилены или подавлены посредством модификаций Fc с помощью методик, известных специалистам в данной области. Например, Fc-эффекторные функции, такие как связывание Clq, комплементзависимая цитотоксичность (CDC), антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточноопосредованный фагоцитоз (ADCP), понижающая регуляция рецепторов клеточной поверхности (например, B-клеточного рецептора; BCR) и т. п., можно обеспечивать и/или регулировать посредством модификации остатков в Fc, отвечающих за эти виды активности.

**[00293]** «Антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность» или ADCC, представляет собой клеточноопосредованную реакцию, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc-рецепторы (FcRc) (например, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени.

**[00294]** Способность антител индуцировать ADCC можно усиливать путем конструирования их олигосахаридного компонента. IgG1 или IgG3 человека претерпевают N-гликозилирование по Asn297 большинством гликанов в хорошо известных биантеннарных формах G0, G0F, G1, G1F, G2 или G2F. Антитела, продуцируемые несконструированными клетками CHO, как правило, имеют содержание фукозы в гликанах по меньшей мере около 85%. Удаление центральной фукозы из олигосахаридов типа биантеннарного комплекса, присоединенных к Fc-областям, повышает ADCC антител за счет улучшения связывания FcγRIIIa без изменения связывания с антигеном или активности CDC. Такие антитела можно получать с помощью различных способов, которые, по имеющимся данным, приводят к успешной экспрессии антител с относительно высокой степенью дефукозилирования, несущих Fc-олигосахариды типа биантеннарного комплекса, например за счет регуляции осмоляльности культуральной среды (Konno *et al.*, Cytotechnology 64:249-65, 2012), применения в качестве линии клеток-хозяев вариантной линии CHO Lec13 (Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002), применения в качестве линии

клеток-хозяев вариантной линии клеток CHO EB66 (Olivier *et al.*, MAbs; 2(4), 2010; электронное издание до печатного издания; PMID:20562582), применения в качестве линии клеток-хозяев линии клеток гибридомы крыс YB2/0 (Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), внесение малой интерферирующей РНК, специфической к гену α-1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) (Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004), или коэкспрессии β-1,4-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III и α-маннозидазы II комплекса Гольджи или сильного ингибитора альфа-маннозидазы I, кифунензина (Ferrara *et al.*, J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

**[00295]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, ADCC, вызываемая антителами, предложенными в настоящем документе, также может быть усилена за счет определенных замен в Fc антитела. Примерами замен являются, например, замены в аминокислотных позициях 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 или 430 (нумерация остатков в соответствии с индексом ЕС), как описано в патенте США № 6737056.

**[00296]** Класс IgG у людей делится на четыре изотипа: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Они имеют более чем 95% гомологию в аминокислотной последовательности областей Fc, но обладают существенными отличиями в аминокислотном составе и структуре шарнирной области. Область Fc опосредует эффекторные функции, например антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC) и комплементзависимую цитотоксичность (CDC). При ADCC область Fc антитела связывается с Fc-рецепторами (FcgR) на поверхности эффекторных иммунных клеток, например естественных киллеров и макрофагов, что приводит к фагоцитозу и лизису клеток-мишеней. При CDC антитела уничтожают клетки-мишени, запуская каскад реакций комплемента на клеточной поверхности. Антитела, описанные в настоящем документе, включают в себя антитела с описанными особенностями вариабельных доменов в комбинации с любым из изотипов IgG, включая модифицированные версии, в которых последовательность Fc модифицирована с целью влияния на различные эффекторные функции.

**[00297]** При многих видах применения терапевтических антител опосредованные Fc эффекторные функции не являются частью механизма действия. Эти опосредованные Fc эффекторные функции могут быть вредными и потенциально представлять угрозу

безопасности, вызывая токсичность, не связанную с механизмом действия. Изменить эффекторные функции можно путем конструирования областей Fc для уменьшения их связывания с FcgR или факторами системы комплемента. Связывание IgG с активирующими (FcgRI, FcgRIIa, FcgRIIIa и FcgRIIIb) и ингибирующими (FcgRIIb) рецепторами FcgR или с первым компонентом комплемента (C1q) зависит от остатков, размещенных в шарнирной области и в домене CH2. В IgG1, IgG2 и IgG4 были внедрены мутации для снижения или прекращения функций Fc. Антитела, описанные в настоящем документе, могут включать эти модификации.

**[00298]** В одном варианте осуществления антитело содержит область Fc, обладающую одним или более из следующих свойств: (a) сниженной эффекторной функцией по сравнению с исходной Fc; (b) сниженной аффинностью к Fcg RI, Fcg RIIa, Fcg RIIb, Fcg RIIIb и/или Fcg RIIIa; (c) сниженной аффинностью к FcgRI; (d) сниженной аффинностью к FcgRIIa; (e) сниженной аффинностью к FcgRIIb; (f) сниженной аффинностью к Fcg RIIIb или (g) сниженной аффинностью к FcgRIIIa.

**[00299]** В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты представляют собой IgG или его производные, например изотипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления, в которых антитело имеет изотип IgG4, антитело содержит замены S228P, L234A и L235A в области Fc. В некоторых вариантах осуществления, в которых антитело имеет изотип IgG1, антитело содержит замены S228P, L234A и L235A в области Fc. Антитела, описанные в настоящем документе, могут включать эти модификации. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет изотип IgG1.

**[00300]** В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG4, который необязательно содержит замену S228P в тяжелой цепи по сравнению с IgG4 дикого типа.

**[00301]** В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG1, необязательно содержащему замены в тяжелой цепи L234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S и P331S по сравнению с IgG1 дикого типа.

**[00302]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является химерным. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем

документе, является гуманизированным. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой изолированное антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления предложенный в настоящем документе фрагмент, связывающий антиген PSMA, является химерным. В некоторых вариантах осуществления предложенный в настоящем документе фрагмент, связывающий антиген PSMA, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления предложенный в настоящем документе фрагмент, связывающий антиген PSMA, является гуманизированным. В определенных вариантах осуществления предложенный в настоящем документе фрагмент, связывающий антиген PSMA, представляет собой изолированный фрагмент, связывающий антиген PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является поливалентным. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере четыре антигена. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA способно связывать по меньшей мере пять антигенов.

**[00303]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является химерным. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является гуманизированным. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой изолированное мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее фрагмент, связывающий антиген PSMA, предложенный в настоящем документе, является химерным. В некоторых вариантах осуществления

мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее фрагмент, связывающий антиген PSMA, предложенный в настоящем документе, является человеческим. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее фрагмент, связывающий антиген PSMA, предложенный в настоящем документе, является гуманизированным. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, содержащее фрагмент, связывающий антиген PSMA, предложенный в настоящем документе, представляет собой изолированное мультиспецифическое антитело к PSMA. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00304]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен является человеческим. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен является человеческим. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются человеческими. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, второй связывающий домен является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, как первый связывающий домен, так и второй связывающий домен являются гуманизированными. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен является человеческим, а второй связывающий домен является гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифических антител к PSMA, предложенных в настоящем документе, первый связывающий домен является гуманизированным, а второй связывающий домен является человеческим. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00305]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, является поливалентным. В некоторых

вариантах осуществления мультиспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере три антигена. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело способно связывать по меньшей мере пять антигенов. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело IgG представляет собой антитело IgG4. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00306]** В определенных вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, входят в состав мультиспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит первый связывающий домен, который связывается с антигеном PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит первый связывающий домен, который связывается с антигеном PSMA, и содержит второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью, как предложено в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело связывается с антигеном PSMA, со вторым антигеном-мишенью и с одним или более дополнительными антигенами. В некоторых вариантах осуществления различных антител, предложенных в настоящем документе, антитело связывается с эпитопом данного антигена. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, в котором вторая мишень представляет собой CD3.

**[00307]** Варианты антител, специфически связывающих PSMA, описанные в настоящем документе, также предусмотрены в качестве вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, имеют измененные аминокислотные последовательности по сравнению с исходными антителами, могут быть созданы с помощью стандартных технологий клонирования и экспрессии. Например, для встраивания мутации (-ий) может быть проведен сайт-

направленный мутагенез или мутагенез, опосредованный ПЦР, и влияние на связывание антитела или на другое интересующее свойство может быть оценено с использованием хорошо известных способов и способов, описанных в настоящем документе и в разделе «Примеры». Например, варианты могут содержать одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать аминокислотных замен в VH и/или VL, так как гомологичные антитела сохраняют или имеют улучшенные функциональные свойства по сравнению с исходными антителами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с одной аминокислотной заменой. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с двумя аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с тремя аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с четырьмя аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с пятью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с шестью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с семью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с восемью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с девятью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с десятью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с одиннадцатью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с двенадцатью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с тринадцатью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к

PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с четырнадцатью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH с пятнадцатью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с одной аминокислотной заменой. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с двумя аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с тремя аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с четырьмя аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с пятью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с шестью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с семью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с восемью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с девятью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с десятью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с одиннадцатью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с двенадцатью аминокислотными заменами. В другом варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с тринадцатью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с четырнадцатью аминокислотными заменами. В одном варианте осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL с пятнадцатью аминокислотными заменами. В конкретном варианте осуществления изменение варианта по сравнению с исходным антителом не находится в пределах CDR варианта.

В определенных вариантах осуществления аминокислотная замена представляет собой консервативную модификацию.

**[00308]** В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательности может составлять около 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по отношению к аминокислотным последовательностям VH или VL, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 90%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 91%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 92%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 93%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 94%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 95%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 96%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 97%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 98%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VH, имеющую идентичность последовательности около 99%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 90%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 91%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность

последовательности около 92%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 93%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 94%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 95%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 96%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 97%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 98%. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, содержит VL, имеющую идентичность последовательности около 99%. В конкретном варианте осуществления изменение варианта по сравнению с исходным антителом не находится в пределах CDR варианта.

**[00309]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело, предложенное в настоящем документе, представляет собой диатело, кросс-тело или мультиспецифическое антитело, полученное посредством контролируемого обмена Fab-плечами, как антитела, описанные в настоящем документе.

***Создание моноспецифических антител***

**[00310]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA являются человеческими. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA являются гуманизированными.

**[00311]** Моноспецифические антитела, описанные в настоящем документе (например, антитела, специфически связывающие PSMA), могут быть созданы с применением различных технологий. Например, для создания моноклональных антител может применяться гибридомный метод по Kohler and Milstein, Nature 256:495, 1975. В способе гибридом мышь или другое животное-хозяина, например, хомяка, крысу или обезьяну, иммунизируют PSMA или CD3 человека шимпанзе или макака либо

фрагментами PSMA или CD3, такими как внеклеточные домены PSMA или CD3, с последующим слиянием спленоцитов от иммунизированных животных с клетками миеломы с применением стандартных способов с образованием клеток гибридомы (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59–103 (Academic Press, 1986)). Колонии, возникающие из одиночных клеток иммортализованной гибридомы, подвергают скринингу на основании продукции антител с желательными свойствами, такими как специфичность связывания, перекрестная реактивность или ее отсутствие и аффинность к антигену.

**[00312]** Для продукции антител к PSMA, описанных в настоящем документе, могут применяться различные животные-хозяева. Например, для создания мышиных антител к PSMA человека могут применяться мыши Balb/c. Антитела, полученные от мышей Balb/c и других животных, отличных от человека, могут быть гуманизированы с применением различных технологий для создания последовательностей, более похожих на человеческие.

**[00313]** Примеры методик гуманизации, включающих в себя отбор человеческих акцепторных каркасов, известны и включают в себя прививание CDR (патент США № 5,225,539), прививание SDR (патент США № 6,818,749), изменение поверхности (Padlan, (1991) Mol Immunol 28:489–499), изменение поверхности определяющих специфичность остатков (патентная публикация США № 2010/0261620), адаптацию человеческого каркаса (патент США № 8,748,356) или супергуманизацию (патент США № 7,709, 226). В этих способах CDR исходных антител переносят на человеческие каркасы, которые могут быть выбраны на основании их общей гомологии с исходными каркасами, на основании сходства длины CDR или идентичности канонической структуры, или их комбинации.

**[00314]** Гуманизированные антитела могут быть дополнительно оптимизированы для улучшения их селективности или аффинности к требуемому антигену посредством включения остатков, поддерживающих измененный каркас, для сохранения аффинности связывания (обратные мутации) с помощью методик, таких как описанные в международной патентной публикации № WO1090/007861 и WO1992/22653, или посредством встраивания вариации в любую из CDR, например, для улучшения аффинности антитела.

**[00315]** Каркасные последовательности исходных и сконструированных антител могут быть дополнительно модифицированы, например, посредством обратных мутаций для восстановления и/или улучшения связывания полученных антител с антигеном, как описано, например, в патенте США № 6,180,370. Каркасные последовательности исходных или сконструированных антител могут быть дополнительно подвергнуты модификациям посредством введения мутаций в одном или более остатках в пределах каркасной области (или альтернативно в пределах одной или более областей CDR) для удаления Т-клеточных эпитопов и, следовательно, снижения потенциальной иммуногенности антитела. Такой подход также называют «деиммунизацией» и он более подробно описан в патентной публикации США № US20070014796.

**[00316]** Остатки CDR антител, предложенных в настоящем документе, могут быть подвергнуты мутации для модулирования аффинности антител к PSMA и/или CD3.

**[00317]** Остатки CDR антител, предложенных в настоящем документе, могут быть подвергнуты мутации для сведения к минимуму риска посттрансляционных модификаций. Аминокислотные остатки предполагаемых мотивов для дезаминирования (NS), катализированного кислотой гидролиза (DP), изомеризации (DS) или окисления (W) могут быть замещены любой из природных аминокислот для внесения мутаций в мотивы, и полученные антитела могут быть проверены на их функциональность и стабильность с применением способов, описанных в настоящем документе.

**[00318]** Предусмотрены антитела, предложенные в настоящем документе, модифицированные для улучшения стабильности, селективности, перекрестной реактивности, аффинности, иммуногенности или другого требуемого биологического или биофизического свойства. На стабильность антитела влияет ряд факторов, включающих: (1) внутреннюю укладку отдельных доменов, влияющих на их собственную стабильность; (2) поверхностные взаимодействия белков, влияющие на объединение в пары HC и LC; (3) глубину расположения полярных и заряженных остатков; (4) сеть Н-мостиков между полярными и заряженными остатками; и (5) поверхностный заряд и распределение полярных остатков наряду с другими внутри- и межмолекулярными взаимодействиями (Worn *et al.*, (2001) J Mol Biol 305:989–1010). Остатки, потенциально дестабилизирующие структуру, могут быть идентифицированы на основе кристаллической структуры антитела или в некоторых случаях посредством

молекулярного моделирования, и влияние остатков на стабильность антитела может быть протестировано посредством создания и оценки вариантов, несущих мутации в идентифицированных остатках. Один из способов увеличения стабильности антитела заключается в увеличении средней температуры перехода ($T_m$), измеряемой с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). Как правило, $T_m$ белка коррелирует с его стабильностью и отрицательно коррелирует с его предрасположенностью к развертыванию и денатурации в растворах, и процессам деградации, которые зависят от склонности белка к развертыванию (Remmele *et al* (2000) Biopharm 13:36–46). В ряде исследований была установлена корреляция между степенью физической стабильности составов, измеренной как термостабильность методом ДСК, и физической стабильностью, измеренной другими методами (Gupta *et al.*,(2003) AAPS PharmSci 5E8; Zhang *et al.*, (2004) J Pharm Sci 93:3076–89; Maa *et al.*, (1996) Int J Pharm 140:155–68; Bedu-Addo *et al.*, (2004) Pharm Res 21:1353–61; Remmele *et al.*, (1997) Pharm Res 15:200–8). Результаты исследований структур позволяют предположить, что $T_m$ Fab влияет на долговременную физическую стабильность соответствующего мАт.

**[00319]** С-концевой лизин (CTL) может быть удален из введенных антител посредством эндогенных циркулирующих карбоксипептидаз в кровотоке (Cai *et al.*, (2011) *Biotechnol Bioeng* 108:404–412). Удаление CTL в процессе производства можно контролировать на уровне ниже максимального посредством контроля концентрации внеклеточного $Zn^{2+}$, ЭДТА или ЭДТА-$Fe^{3+}$, как описано в патентной публикации США № US20140273092. Содержание CTL в антителах можно измерять с помощью известных способов.

**[00320]** Чтобы модулировать эффекторные функции и/или фармакокинетические свойства антитела, в антителах, предложенных в настоящем документе, могут быть выполнены замены в Fc. В традиционной иммунной функции взаимодействие комплексов антитело-антиген с клетками иммунной системы приводит к широкому ряду ответов в диапазоне от эффекторных функций, таких как антителозависимая цитотоксичность, дегрануляция тучных клеток и фагоцитоз, до иммуномодулирующих сигналов, таких как регулирование пролиферации лимфоцитов и секреция антител. Все из этих взаимодействий инициируются посредством связывания домена Fc антител или иммунных комплексов со специализированными рецепторами клеточной поверхности на клетках. Разнообразие клеточных ответов, запускаемых антителами и иммунными

комплексами, происходит от гетерогенности рецепторов Fc: FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32A) и FcγRIII (CD16) представляют собой активирующие Fcγ-рецепторы (т. е. усиливающие иммунную систему), тогда как FcγRIIb (CD32B) представляет собой ингибирующий Fcγ-рецептор (т. е. подавляющий иммунную систему). Связывание с рецептором FcRn модулирует период полужизни антитела.

**[00321]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат по меньшей мере одну замену в области Fc.

**[00322]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или пятнадцать замен в области Fc. Как описано в других разделах настоящего документа, положения Fc, которые могут быть заменены для модулирования периода полужизни антитела. Примерами замен по отдельности или в комбинации, которые могут быть выполнены для увеличения периода полужизни антитела, являются замены M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A и T307A/E380A/N434A. Примерами замен по отдельности или в комбинации, которые могут быть выполнены для уменьшения периода полужизни антитела, являются замены H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A и H435R.

**[00323]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат по меньшей мере одну замену в области Fc, которую выбирают из группы, состоящей из M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A, T307A/E380A/N434A, H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A и H435R.

**[00324]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат по меньшей мере одну замену в области Fc, которая уменьшает связывание антитела с активирующим рецептором Fc-гамма (FcγR) и/или уменьшает эффекторные функции Fc, такие как связывание C1q, комплементзависимую цитотоксичность (CDC),

антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC) или фагоцитоз (ADCP).

**[00325]** Положения Fc, которые могут быть заменены для уменьшения связывания антитела с активирующим FcGR и впоследствии для снижения эффекторной функции, представляют собой замены L234A/L235A в IgG1, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S в IgG2, F234A/L235A в IgG4, S228P/F234A/ L235A в IgG4, N297A во всех изотипах Ig, V234A/G237A в IgG2, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-делеция/A327G/P331A/D365E/L358M в IgG1, H268Q/V309L/A330S/P331S в IgG2, S267E/L328F в IgG1, L234F/L235E/D265A в IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S в IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S в IgG4 и S228P/F234A/L235A/G236-делеция/G237A/P238S в IgG4.

**[00326]** Для усиления стабильности IgG4 в антителах IgG4 может быть выполнена замена S228P. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат замену S228P, причем нумерация остатков соответствует индексу EC. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат замену F234A, L235A или F234A/L235A, причем нумерация остатков соответствует индексу EC. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA или биспецифические антитела к PSMA/CD3, предложенные в настоящем документе, содержат замену S228P, F234A и L235A, причем нумерация остатков соответствует индексу EC.

**[00327]** В других вариантах осуществления для получения человеческих антител к белку-мишени могут использоваться трансгенные животные, такие как мыши или крысы, несущие в своем геноме локусы иммуноглобулинов (Ig) человека, и которые описаны, например, в патенте США № 6,150,584, международной патентной публикации № WO99/45962, международных патентных публикациях № WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 и WO1990/04036, Lonberg et al (1994) Nature 368:856-9; Green et al (1994) Nature Genet. 7:13–21; Green & Jakobovits (1998) Exp. Med. 188:483–95; Lonberg and Huszar (1995) Int Rev Immunol 13:65-93; Bruggemann *et al.*, (1991) Eur J Immunol 21:1323- 1326; Fishwild *et al.*, (1996) Nat Biotechnol 14:845–851; Mendez *et al.*, (1997) Nat Genet 15:146–156; Green (1999) J Immunol Methods 231:11–

23; Yang *et al.*, (1999) Cancer Res 59:1236–1243; Brüggemann and Taussig (1997) Curr Opin Biotechnol 8:455–458. Эндогенные локусы иммуноглобулинов у таких животных могут быть разрушены или удалены, и в геном животного может быть встроен по меньшей мере один полный или частичный локус иммуноглобулина человека посредством гомологичной или негомологичной рекомбинации с применением трансхромосом или с применением минигенов. Для получения человеческих антител, направленных против выбранного антигена, с применением описанных выше технологий можно обратиться к таким компаниям, как Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) и Ablexis (http://_www_ablexis_com).

**[00328]** Человеческие антитела могут быть выбраны из библиотеки фагового дисплея, причем фаг сконструирован для экспрессии иммуноглобулинов человека или их участков, таких как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные либо спаренные вариабельные области антител (Knappik *et al.*, (2000) J Mol Biol 296:57–86; Krebs *et al.*, (2001) J Immunol Meth 254:67–84; Vaughan *et al.*, (1996) Nature Biotechnology 14:309–314; Sheets *et al.*, (1998) PITAS (USA) 95:6157–6162; Hoogenboom and Winter (1991) J Mol Biol 227:381; Marks *et al.*, (1991) J Mol Biol 222:581). Антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть выделены, например, из библиотеки фагового дисплея, экспрессирующей вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде слитных белков с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в публикации Shi *et al.,* (2010) J Mol Biol 397:385–96 и в международной патентной публикации № WO09/085462). В библиотеках можно проводить скрининг на связывание фагов с PSMA или CD3 человека и/или яванского макака, и полученные положительные клоны могут быть дополнительно охарактеризованы, из лизатов клонов могут быть выделены Fab и экспрессированы в виде полноразмерных IgG. Такие способы использования фагового дисплея для выделения человеческих антител описаны, например, в патентах США № 5,223,409, 5,403,484, 5,571,698, 5,427,908, 5, 580,717, 5,969,108, 6,172,197, 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 и 6,593,081.

**[00329]** Получение иммуногенных антигенов и продукция моноклональных антител может быть выполнены с применением любой приемлемой методики, такой как

продукция рекомбинантного белка. Иммуногенные антигены можно вводить животным в форме очищенного белка или белковых смесей, включающих целые клетки или клеточные либо тканевые экстракты, или антиген может быть образован *de novo* в теле животного из нуклеиновых кислот, кодирующих указанный антиген или его часть.

***Создание мультиспецифических антител к PSMAxCD3***

**[00330]** Мультиспецифические антитела PSMA, такие как биспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, могут быть получены посредством объединения доменов VH/VL, связывающих PSMA, с доменами VH/VL, связывающими CD3, выделенными и охарактеризованными в настоящем документе. Альтернативно биспецифические антитела к PSMAxCD3 могут быть сконструированы с использованием доменов VH/VL из публично доступных моноспецифических антител к PSMA и CD3 и/или посредством смешивания и совмещения связывающих PSMA или CD3 доменов VH/VL, указанных в настоящем документе, с публично доступными связывающими PSMA или CD3 доменами VH/VL.

**[00331]** Примерами антител к PSMA, которые могут применяться для конструирования биспецифических молекул к PSMA x PSMAxCD3, являются, например, антитела, описанные в настоящем документе и в таблицах 4–12 или 23–28. Например, домены VH/VL антител к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут быть встроены в биспецифические антитела, содержащие домены VH/VL, связывающие CD3, описанные в настоящем документе и в таблицах 16–22 или 23–28. Например, домены VH/VL антител к CD3 CD3B376, CD3B450, CD3B2030 и CD3W245, описанные в настоящем документе (см., например, таблицы 16–22), могут применяться для создания биспецифических антител к PSMAxCD3.

**[00332]** Аналогичным образом, примерами антител к CD3, которые могут применяться для конструирования биспецифических молекул к PSMAxCD3, являются, например, описанные в международной патентной публикации № WO2005/048935, WO2004/106380 и WO2015095392. Эти домены CD3 VH/VL могут быть встроены в биспецифические антитела, содержащие домены VH/VL, связывающие PSMA, описанные в настоящем документе и в таблицах 4–12 и 23–28. Например, домены VH/VL антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе, могут применяться для создания биспецифического антитела к PSMAxCD3. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB889. В других вариантах

осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB890. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB891. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB892. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB893. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB894. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB895. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB897. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB898. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB899. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMHB49SC1133_011A11_1. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896-G100A. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10-HC-G54E. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01-HC-D95E. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P75_F01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F07. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_E07. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_C01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F02. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P70_F02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_G02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A11. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB946 (PSMB895 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB947 (PSMB896 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB948 (PSMB897 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K). В некоторых

вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB949 (PSMB898 с С-концевым аминокислотным остатком Lys (K).

**[00333]** Созданные биспецифические антитела к PSMAxCD3 могут быть протестированы на их связывание с PSMA и CD3 и на их требуемые функциональные характеристики, такие как опосредованное Т-клетками уничтожение клеток, экспрессирующих PSMA (например, LNCaP).

**[00334]** Предложенные в данном документе биспецифические антитела могут включать антитела, имеющие структуру полноразмерного антитела. Термин «полноразмерное антитело» означает антитело, имеющее две полноразмерные тяжелые цепи антитела и две полноразмерные легкие цепи антитела. Тяжелая цепь (HC) полноразмерного антитела состоит из хорошо известных вариабельных и константных доменов тяжелой цепи VH, CH1, шарнирной области, CH2 и CH3. Полноразмерная легкая цепь антитела (LC) состоит из хорошо известных вариабельных и константных доменов легкой цепи VL и CL. Полноразмерное антитело может не содержать С-концевого лизина (K) либо в одной, либо в обеих тяжелых цепях. Термин «Fab-плечо» или «полумолекула» означает одну пару тяжелая цепь–легкая цепь, специфически связывающуюся с антигеном.

**[00335]** Полноразмерные биспецифические антитела можно получать, например, путем обмена Fab-плечами (или обмена полумолекулами) между двумя моноспецифическими двухвалентными антителами, посредством введения в CH3-интерфейс тяжелой цепи в каждой полумолекуле замен, способствующих образованию гетеродимера из двух полумолекул антител, имеющих разную специфичность, либо *in vitro* в бесклеточной среде, либо с использованием совместной экспрессии. Реакция обмена Fab-плечами является результатом реакции дисульфидной изомеризации и диссоциации-ассоциации CH3-доменов. Восстанавливаются дисульфидные связи тяжелых цепей в шарнирных областях исходных моноспецифических антител. Полученные свободные цистеины одного из исходных моноспецифических антител образуют дисульфидную связь тяжелых цепей с цистеиновыми остатками второй молекулы исходного моноспецифического антитела, и одновременно CH3-домены исходных антител высвобождаются и происходит переформирование путем диссоциации□ассоциации. CH3-домены Fab-плеч можно конструировать с возможностью обеспечения гетеродимеризации, а не гомодимеризации. Полученный

продукт представляет собой биспецифическое антитело, имеющее два Fab-плеча, или полумолекулы, каждое из которых связывается с отдельным эпитопом, т. е. эпитопом на PSMA и эпитопом на CD3. Известны и предложены другие способы получения мультиспецифических антител.

**[00336]** Термин «гомодимеризация» относится к взаимодействию двух тяжелых цепей, имеющих идентичные аминокислотные последовательности CH3. Термин «гомодимер» относится к антителу, имеющему две тяжелые цепи с идентичными аминокислотными последовательностями CH3. Термин «гетеродимеризация» относится к взаимодействию двух тяжелых цепей, имеющих неидентичные аминокислотные последовательности CH3. «Гетеродимер» относится к антителу, имеющему две тяжелые цепи с неидентичными аминокислотными последовательностями CH3.

**[00337]** Как упоминалось в другом месте, в некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела включают конструкты, такие как Triomab/Quadroma (Trion Pharma / Fresenius Biotech), «выступы во впадины» (Genentech), CrossMAb (Roche) и электростатически-спариваемые (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), сконструированное посредством обмена цепей доменное антитело (SEEDbody) (EMD Serono), Biclonic (Merus) и DuoBody (Genmab A/S).

**[00338]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, имеет формат «выступ во впадину». В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, имеет формат DuoBody.

**[00339]** Технология Triomab/Quadroma может быть использована для получения полноразмерных биспецифических антител, предложенных в данном документе. Технология Triomab стимулирует обмен Fab-плечами между двумя исходными химерными антителами, одним исходным мАт, имеющим IgG2a, и вторым исходным мАт, имеющим крысиные константные области IgG2b, с получением химерных биспецифических антител.

**[00340]** Для создания полноразмерных биспецифических антител можно использовать стратегию «выступ-во-впадину» (см., например, публикацию PCT № WO2006/028936). Вкратце выбранные аминокислоты, образующие интерфейс между доменами CH3 в человеческом IgG, можно подвергать мутации в положениях, влияющих на взаимодействия доменов CH3 и тем самым способствовать образованию гетеродимера.

Аминокислоту с короткой боковой цепью (впадина) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается с первым антигеном, а аминокислоту с длинной боковой цепью (выступ) вводят в тяжелую цепь антитела, которое специфически связывается со вторым антигеном. После совместной экспрессии двух антител в результате предпочтительного взаимодействия тяжелой цепи с «впадиной» и тяжелой цепи с «выступом» образуется гетеродимер. Примерами пар замен в CH3, образующих выступ и впадину, являются (указано как модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи / модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): T366Y/F405A, T366W/ F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

**[00341]** Технология CrossMAb может быть использована для получения полноразмерных биспецифических антител, предложенных в данном документе. Антитела CrossMAb дополнительно к применению стратегии обмена Fab-плечами в промоторе по типу «выступ во впадину» имеют в одной из половин плеч обмен доменами CH1 и CL для обеспечения правильного объединения в пары легкой цепи полученного биспецифического антитела (см., например, патент США № 8242247).

**[00342]** Для создания предложенных в данном документе полноразмерных биспецифических антител могут быть использованы другие стратегии данном документе предложены перенаправления путем обмена вариабельного или константного или обоих доменов между тяжелой цепью и легкой цепью или в пределах тяжелой цепи биспецифических антител, либо в одном, либо в обоих плечах. Такие обмены включают в себя, например, обмены VH-CH1 с VL-CL, VH с VL, CH3 с CL и CH3 с CH1, как описано в патентных публикациях № WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 и WO2009/080252.

**[00343]** Можно использовать другие стратегии, такие как стимулирование гетеродимеризации тяжелых цепей с использованием электростатических взаимодействий путем введения замен положительно заряженных остатков на одной поверхности CH3 и отрицательно заряженных остатков на другой поверхности CH3, как описано в патентной публикации США № US2010/0015133; патентной публикации США № US2009/0182127 патентной публикации США № US2010/028637 или патентной публикации США № US2011/0123532. В других стратегиях

гетеродимеризацию можно стимулировать путем следующих замен (указано модифицированное положение в первом домене CH3 первой тяжелой цепи/модифицированное положение во втором домене CH3 второй тяжелой цепи): L351Y_F405AY407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V K409F Y407A/T366A_K409F или T350V_L351Y_F405A Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в патентной публикации США № US2012/0149876 или патентной публикации США № US2013/0195849.

**[00344]** Технология LUZ-Y может быть использована для получения биспецифических антител, предложенных в данном документе. В этой технологии к С-концам доменов CH3 присоединяют последовательность типа лейциновой застежки для контроля сборки гетеродимера из исходных мАт, которую удаляют после очистки, как описано Wranik *et al.*, (2012) J Biol Chem 287(52): 42221–9.

**[00345]** Технология SEEDbody может быть использована для получения биспецифических антител, предложенных в данном документе. Для стимуляции гетеродимеризации антитела SEEDbody в своих константных доменах имеют замену выбранных остатков IgG остатками IgA, как описано в патенте США № US20070287170.

**[00346]** В некоторых вариантах осуществления также предложено мультиспецифическое мультифункциональное антитело, которое специфически связывается с PSMA. Такое мультиспецифическое многофункциональное антитело, которое специфически связывается с PSMA, может представлять собой триспецифическое антитело для двойного нацеливания на опухолевые клетки (например, трифункциональные структуры, которые могут быть выполнены с возможностью нацеливания на две разные мишени / два разных эпитопа на опухолевой клетке и с третьей функциональностью связывания с высокой аффинностью либо с Т-клетками, либо с NK-клетками). Триспецифические антитела, нацеленные на два разных эпитопа опухоли и взаимодействующие с Т- или NK-клетками, лизируют опухолевые клетки, которые экспрессируют обе мишени. Такие молекулы могут быть получены с помощью форматов антител, известных в данной области и подробно описанных в настоящем документе. (WO2015/1842071, WO2015/158636, WO2010/136172, WO2013/174873). В триспецифическом варианте осуществления,

предложенном в настоящем документе, антигенсвязывающий полипептид является биспецифическим к PSMA и второму отдельному антигену на опухолевой клетке и дополнительно специфическим к эффекторной клетке, в частности Т-клетке или NK-клетке.

**[00347]** В дополнение к вышеописанным способам предложенные в данном документе биспецифические антитела можно создавать *in vitro* в бесклеточной среде посредством введения асимметричных мутаций в областях CH3 двух моноспецифических гомодимерных антител и образования биспецифического гетеродимерного антитела из двух родительских моноспецифических гомодимерных антител в восстановительных условиях, чтобы сделать возможной изомеризацию дисульфидной связи, в соответствии со способами, описанными в патентной публикации PCT № WO2011/131746. В этих способах первое моноспецифическое двухвалентное антитело и второе моноспецифическое двухвалентное антитело конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене CH3, обеспечивающие стабильность гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена Fab-плечами. При необходимости условия инкубации можно вернуть к невосстановительным условиям. Примерами восстановителей, которые могут применяться, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиоэритритол (DTE), глутатион, трис (2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, такие как, например, восстановитель, выбранный из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубацию в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °C в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при pH 5–8, например при pH = 7,0 или при pH = 7,4.

**[00348]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, биспецифическое антитело, содержащее первый домен, специфически связывающий PSMA, и второй домен, специфически связывающий CD3, содержит по меньшей мере одну замену в константном домене CH3 антитела. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна замена в константном домене CH3 антитела представляет собой замену 409R, F405L или F405L и R409K, причем нумерация

остатков соответствует индексу ЕС. Домены антитела и нумерация являются хорошо известными. Термин «асимметричный» относится к неидентичным заменам в двух доменах CH3 в двух отдельных тяжелых цепях антитела. Область CH3 IgG1, как правило, состоит из остатков 341-446 на IgG1 (нумерация остатков соответствует индексу ЕС). В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, биспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит замену F405L в первой тяжелой цепи (HC1) антитела и замену 409R во второй тяжелой цепи (HC2) антитела. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PSMAxCD3 содержит замену S228P в HC1 и замены S228P, F405L и R409K в HC2, причем антитело относится к изотипу IgG4. В некоторых вариантах осуществления HC1 содержит первый домен, специфически связывающий PSMA, а HC2 содержит второй домен, специфически связывающий CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь асимметричных замен в HC1 и HC2 в положениях остатков 350, 366, 368, 370, 399, 405, 407 или 409, если нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит по меньшей мере одну, две, три или четыре асимметричных замены в HC1 и HC2 в положениях остатков 350, 370, 405 или 409, если нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления, биспецифическое антитело содержит по меньшей мере одну асимметричную замену в HC1 и HC2 в положениях остатков 405 или 409, если нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит замену 409R или F405L в HC1 и замену 409R или F405L в HC2, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит замену F405L в HC1 и замену 409 R в HC2. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит по меньшей мере одну асимметричную замену в HC1 и HC2 в положениях остатков 366, 368, 370, 399, 405, 407 или 409, причем нумерация остатков соответствует индексу ЕС. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, в положении 409 в HC1 имеется аминокислотная замена, отличная от Lys, Leu или Met, а в положении 405 в HC2 имеется аминокислотная замена, отличная от Phe. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, в положении 405 в HC1 имеется аминокислотная замена, отличная от Phe, а в положении 409 в HC2 имеется аминокислотная замена, отличная от Lys, Leu или Met. В некоторых вариантах

осуществления, описанных в настоящем документе, в положении 409 в HC1 имеется аминокислотная замена, отличная от Lys, Leu или Met, а в положении 405 в HC2 имеется аминокислотная замена, отличная от Phe, Arg или Gly. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, в положении 405 в HC1 имеется аминокислотная замена, отличная от Phe, Arg или Gly, а в положении 409 в HC2 CH3 имеется аминокислотная замена, отличная от Lys, Leu или Met. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 CH3 содержит Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 содержит аминокислоту, отличную от Phe, в положении 405 и содержит Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Phe, в положении 405 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет замену, отличную от Phe, Arg или Gly, в положении 405 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет замену, отличную от Phe, Arg или Gly, в положении 405 и Lys положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет Leu в положении 405 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Leu в положении 405 и Lys положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Phe в положении 405 и Arg в положении 409, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Phe, Arg или Gly, в положении 405 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Phe, Arg или Gly, в положении 405 и Lys положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Phe в положении 405 и Arg в положении 409, а HC2 имеет Leu в положении 405 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Leu в положении 405 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и Arg в

положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Phe в положении 405 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Leu в положении 405 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Leu в положении 405 и Arg в положении 409, а HC2 имеет Phe в положении 405 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Arg в положении 409, а HC2 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405, а HC2 имеет Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Lys в положении 370, Phe в положении 405 и Arg в положении 409, а HC2 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Lys в положении 409, Thr в положении 370 и Leu в положении 405, а HC2 имеет Lys в положении 370, Phe в положении 405 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp, в положении 407. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp в положении 407, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409,

а HC2 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp, в положении 407. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp в положении 407, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp, в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp в положении 407 и Lys в положении 409, а HC2 CH3 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 CH3 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp в положении 407 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Tyr в положении 407 и аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Tyr, Asp, Glu, Phe, Lys, Gln, Arg, Ser или Thr, в положении 407 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409, а HC2 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Ala, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Val или Trp в положении 407 и

Lys в положении 409, а HC2 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 CH3 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409, а HC2 CH3 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp в положении 407 и Lys в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Gly, Leu, Met, Asn или Trp в положении 407 и Lys в положении 409, а HC2 имеет Tyr в положении 407 и Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409, а HC2 имеет (i) аминокислоту, отличную от Phe, Leu и Met, в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) аминокислоту, отличную от Asp, Cys, Pro, Glu или Gln, в положении 399. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет (i) аминокислоту, отличную от Phe, Leu и Met, в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) аминокислоту, отличную от Asp, Cys, Pro, Glu или Gln, в положении 399, а HC2 имеет аминокислоту, отличную от Lys, Leu или Met, в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Arg, Ala, His или Gly в положении 409, а HC2 имеет (i) Lys, Gln, Ala, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Arg, Ser, Thr, Val или Trp в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Trp, Phe, His, Lys, Arg или Tyr в положении 399. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет (i) Lys, Gln, Ala, Asp, Glu, Gly, His, Ile, Asn, Arg, Ser, Thr, Val или Trp в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Trp, Phe, His, Lys, Arg или Tyr в положении 399, а HC2 имеет Arg, Ala, His или Gly в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет Arg в положении 409, а HC2 имеет (i) Asp, Glu, Gly, Asn, Arg, Ser, Thr, Val или Trp в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) Phe, His, Lys, Arg или Tyr в положении 399. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 имеет (i) Asp, Glu, Gly, Asn, Arg, Ser, Thr, Val или Trp в положении 368, или (ii) Trp в положении 370, или (iii) Phe, His, Lys, Arg или Tyr в положении 399, а HC2 имеет Arg в положении 409. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 содержит замену 409 R или замену F405L, а HC2 содержит замену 409 R или замену F405L, если нумерация остатков соответствует индексу EC. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, HC1 содержит замену F405L, а HC2 содержит замену 409 R.

**[00349]** Как правило, замены вводят в молекулу, например, в константный домен антитела, на уровне ДНК с помощью стандартных способов.

**[00350]** Антитела, представленные в настоящем документе, могут быть сконструированы в виде различных хорошо известных форм антител.

**[00351]** В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой диатело или кросс-тело.

**[00352]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела включают IgG-подобные молекулы с комплементарными доменами CH3, которые способствуют гетеродимеризации; рекомбинантные IgG-подобные молекулы с двойным нацеливанием, причем каждая из двух сторон молекулы содержит Fab-фрагмент или часть Fab-фрагмента по меньшей мере двух разных антител; слитые молекулы IgG, в которых полноразмерные антитела IgG слиты с дополнительным Fab-фрагментом или частями Fab-фрагмента; слитые молекулы Fc, в которых одноцепочечные молекулы Fv или стабилизированные диатела слиты с константными доменами тяжелой цепи, областями Fc или их частями; слитые молекулы Fab, в которых разные Fab-фрагменты слиты друг с другом; антитела из тяжелых цепей на основе ScFv и диател (например, доменные антитела, нанотела), причем разные одноцепочечные молекулы Fv, или разные диатела, или разные антитела из тяжелых цепей (например, доменные антитела, нанотела) слиты друг с другом, или с другим белком, или с молекулой-носителем.

**[00353]** В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные IgG-подобные молекулы двойного нацеливания включают в себя молекулы (DT)-Ig двойного нацеливания (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечносшитые мАт (Karmanos Cancer Center), мАт2 (F-Star) и CovX-body (CovX/Pfizer).

**[00354]** В некоторых вариантах осуществления слитые молекулы IgG включают молекулы с двойным вариабельным доменом (DVD-Ig) (Abbott), IgG-подобную биспецифическую молекулу (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche).

**[00355]** В некоторых вариантах осуществления слитые Fc-молекулы могут включать в себя слияния ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-

DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv) $_{2\text{-Fab}}$ (National Research Center for Antibody Medicine, Китай).

**[00356]** В некоторых вариантах осуществления биспецифические антитела со слитыми Fab включают в себя F(ab)2 (Medarex/AMGEN), «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический Т-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диателo (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диателo (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь. Были описаны разные форматы биспецифических антител, например, в публикации Chames and Baty (2009) Curr Opin Drug Disc Dev 12: 276 и в публикации Nunez-Prado *et al.*, (2015) Drug Discovery Today 20(5):588–594.

**[00357]** Любой из доменов VH и VL, указанных в настоящем документе (например, те, которые связывают PSMA), может быть сконструирован в формате scFv. В некоторых вариантах осуществления формат scFv имеет ориентацию VH-линкер-VL. В других вариантах осуществления формат scFv имеет ориентацию VL-линкер-VH. Любой из доменов VH и VL, указанных в настоящем документе, также может применяться для создания структур sc(Fv)$_2$. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VH-линкер-VL-линкер-VL-линкер-VH. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VH-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VH-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VL-линкер-VH-линкер-VH-линкер-VL. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VL-линкер-VH-линкер-VL-линкер-VH. В некоторых вариантах осуществления структура sc(Fv)$_2$ представляет собой VL-линкер-VL-линкер-VH-линкер-VH.

**[00358]** В конкретных вариантах осуществления линкер представляет собой пептидный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит

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

**[00359]** В определенных вариантах осуществления линкер имеет длину около 5–50 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–40 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–30 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 10–20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину около 15–20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 7 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 9 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 11 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 13 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 15 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 16 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 17 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 19 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 21 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 22 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 23 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 24 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину

аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 26 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 27 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 28 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 29 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 30 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 31 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 32 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 33 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 34 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 36 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 37 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 38 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 39 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину 40 аминокислот. Иллюстративные линкеры, которые можно использовать, представляют собой богатые Gly линкеры, содержащие Gly и Ser, Gly и Ala линкеры, содержащие Ala и Ser линкеры и другие гибкие линкеры.

**[00360]** Примеры линкеров, которые могут применяться, включают любой из SEQ ID NO:1419–1452. Примеры линкеров приведены в **таблице 2.** Дополнительные линкеры описаны, например, в международной публикации патента № WO2019/060695. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1419. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1420. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1421. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1422. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1423. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1424. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1425. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1426. В

некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1427. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1428. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1429. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1430. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1431. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1432. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1433. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1434. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1435. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1436. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1437. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1438. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1439. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1440. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1441. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1442. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1427. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1444. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1445. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1446. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1435. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1448. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной

последовательности с SEQ ID NO:1449. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1450. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1451. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:1452.

**Таблица 2. Примеры линкеров**

| **Название линкера** | **Аминокислотная последовательность** | **SEQ ID NO:** |
|---|---|---|
| Линкер 1 | GGSEGKSSGSGSESKSTGGS | 1419 |
| Линкер 2 | GGGSGGGS | 1420 |
| Линкер 3 | GGGSGGGSGGGS | 1421 |
| Линкер 4 | GGGSGGGSGGGSGGGS | 1422 |
| Линкер 5 | GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS | 1423 |
| Линкер 6 | GGGGSGGGGSGGGGS | 1424 |
| Линкер 7 | GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS | 1425 |
| Линкер 8 | GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS | 1426 |
| Линкер 9 | GSTSGSGKPGSGEGSTKG | 1427 |
| Линкер 10 | IRPRAIGGSKPRVA | 1428 |
| Линкер 11 | GKGGSGKGGSGKGGS | 1429 |
| Линкер 12 | GGKGSGGKGSGGKGS | 1430 |
| Линкер 13 | GGGKSGGGKSGGGKS | 1431 |
| Линкер 14 | GKGKSGKGKSGKGKS | 1432 |
| Линкер 15 | GGGKSGGKGSGKGGS | 1433 |
| Линкер 16 | GKPGSGKPGSGKPGS | 1434 |
| Линкер 17 | GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS | 1435 |
| Линкер 18 | GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS | 1436 |
| Линкер 19 | STAGDTHLGGEDFD | 1437 |
| Линкер 20 | GEGGSGEGGSGEGGS | 1438 |
| Линкер 21 | GGEGSGGEGSGGEGS | 1439 |
| Линкер 22 | GEGESGEGESGEGES | 1440 |
| Линкер 23 | GGGESGGEGSGEGGS | 1441 |
| Линкер 24 | GEGESGEGESGEGESGEGES | 1442 |
| Линкер 25 | GSTSGSGKPGSGEGSTKG | 1427 |
| Линкер 26 | PRGASKSGSASQTGSAPGS | 1444 |
| Линкер 27 | GTAAAGAGAAGGAAAGAAG | 1445 |
| Линкер 28 | GTSGSSGSGSGGSGSGGGG | 1446 |
| Линкер 29 | GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS | 1435 |
| Линкер 30 | GSGS | 1448 |
| Линкер 31 | APAPAPAPAP | 1449 |
| Линкер 32 | APAPAPAPAPAPAPAPAPAP | 1450 |

| | | |
|---|---|---|
| Линкер 33 | AEAAAKEAAAKEAAAAKEAAAAKEAAAA KAAA | 1451 |
| Линкер 34 | GTEGKSSGSGSESKST | 1452 |

**[00361]** В некоторых вариантах осуществления scFv содержит, от N-конца к C-концу, VH, первый линкер (L1) и VL (VH-L1-VL). В других вариантах осуществления scFv содержит от N-конца к C-концу VL, L1 и VH (VL-L1-VH). В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1419. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1420. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1421. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1422. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1423. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1424. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1425. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1426. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1427. В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1428. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1429. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1430. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1431. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1432. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1433. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1434. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1435. В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1436. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1437. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1438. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1439. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную

последовательность с SEQ ID NO:1440. В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1441. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1442. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1427. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1444. В некоторых вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1445. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1446. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1435. В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1448. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1449. В других вариантах осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1450. В другом варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1451. В одном варианте осуществления L1 содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:1452.

**[00362]** В определенных вариантах осуществления антитела, включая предложенные в настоящем документе, содержат два линкера. В других вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, содержат три линкера. В еще других вариантах осуществления антитела, предложенные в данном документе, содержат четыре или более линкера. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой его антигенсвязывающий фрагмент.

***Полинуклеотиды, векторы и клетки-хозяева***

**[00363]** Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, предложенное в настоящем документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в настоящем документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в настоящем документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в настоящем документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в настоящем документе. Также предложен набор, содержащий вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в

настоящем документе, и упаковку для него. В другом общем аспекте в настоящем документе предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенные в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3. Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, отличной от PSMA, как предложено в настоящем документе.

**[00364]** Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В другом общем аспекте предложен вектор, содержащий выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Также предложен набор, содержащий вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, и упаковку для него. Также предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая моноклональное антитело, предложенное в настоящем документе. Также предложена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе. Также предложена нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3, как предложено в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой триспецифическое антитело к PSMA. В

определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 представляет собой квадроспецифическое антитело к PSMA.

**[00365]** Также описываются выделенные полинуклеотиды, кодирующие антитела или антигенсвязывающие фрагменты, иммуноспецифически связывающиеся с PSMA. Выделенные полинуклеотиды, способные кодировать сегменты вариабельных доменов, предлагаемых в настоящем документе, могут быть включены в одни и те же или разные векторы для продукции антител или антигенсвязывающих фрагментов.

**[00366]** Полинуклеотиды, кодирующие рекомбинантные антигенсвязывающие белки, также входят в объем описания. В некоторых вариантах осуществления описанные полинуклеотиды (и пептиды, которые они кодируют) включают в себя лидерную последовательность. Может использоваться любая лидерная последовательность, известная в данной области. Лидерная последовательность может включать в себя, без ограничений, сайт рестрикции или сайт инициации трансляции.

**[00367]** Специфические к PSMA антитела или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, включают варианты, имеющие одиночные или множественные аминокислотные замены, делеции или присоединения, которые сохраняют биологические свойства (например, аффинность связывания или иммунную эффекторную активность) описанных специфических к PSMA антител или антигенсвязывающих фрагментов. В определенных вариантах осуществления в отсутствие особых указаний для описания мутаций применяют следующие обозначения: i) замена аминокислоты в заданном положении записывается, например, как K409R, что означает замену лизина в положении 409 на аргинин; и ii) для конкретных вариантов используются конкретные трехбуквенные или однобуквенные коды, включая коды Xaa и X, для обозначения любого аминокислотного остатка. Таким образом, замена лизина на аргинин в положении 409 обозначается как K409R, а замена лизина в положении 409 на любой аминокислотный остаток обозначается как K409X. Делеция лизина в положении 409 обозначается K409*. Если конкретный аминокислотный остаток может различаться в разных изотипах или вариантах пептидов, и замена влияет на этот остаток в каждом изотипе или варианте или в любом из изотипов или вариантов, замена обозначается как, например, 409 R, что означает, что аминокислота, соответствующая положению 409, замещена аргинином. Специалист

в данной области может получать варианты, содержащие одиночные или множественные аминокислотные замены, делеции или присоединения.

**[00368]** В некоторых вариантах осуществления эти варианты представляют собой: (a) варианты, в которых один или более аминокислотных остатков замещены консервативными или неконсервативными аминокислотами, (b) варианты, в которых одна или более аминокислот добавлены к полипептиду или удалены из него, (c) варианты, в которых одна или более аминокислот включают в себя группу-заместитель, и (d) варианты, в которых полипептид слит с другим пептидом или полипептидом, таким как партнер слияния, белковая метка или другая химическая функциональная группа, способная придавать полипептиду полезные свойства, такая как, например, эпитоп для антитела, полигистидиновая последовательность, биотиновая функциональная группа и т. п. Антитела или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, могут включать варианты, в которых аминокислотные остатки одного вида заменены на соответствующие остатки другого вида либо в консервативных, либо в неконсервативных положениях. В других вариантах осуществления аминокислотные остатки в неконсервативных положениях замещены консервативными или неконсервативными остатками. Методики получения таких вариантов, включая генетические (делеции, мутации и т. п.), химические и ферментативные, известны специалистам в данной области.

**[00369]** Антитела, специфические к PSMA, или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, могут воплощать несколько изотипов антител, таких как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE. В некоторых вариантах осуществления антитело относится к изотипу IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, такому как, например, изотип IgG1 или IgG4. Специфичность антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по большей части определяется аминокислотной последовательностью и расположением CDR. Следовательно, CDR одного изотипа могут быть перенесены на другой изотип без изменения антигенной специфичности. В альтернативном варианте осуществления были установлены методики, вызывающие переключение гибридом с выработки одного изотипа антител на другой (переключение изотипа) без изменения антигенной специфичности. Соответственно, такие изотипы антител входят в объем описанных антител или антигенсвязывающих фрагментов.

**[00370]** Специалистам в данной области будет понятно, что кодирующая последовательность белка может быть изменена (например, путем замены, делеции, вставки и т. п.) без изменения аминокислотной последовательности белка. Соответственно, специалистам в данной области будет понятно, что нуклеотидные последовательности, кодирующие антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть изменены без изменения аминокислотных последовательностей белков.

**[00371]** Можно использовать любой вектор, известный специалистам в данной области техники с учетом данного описания, такой как плазмида, космида, фаговый вектор или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой рекомбинантный экспрессионный вектор, такой как плазмида. Вектор может включать любой элемент для обеспечения стандартной функции экспрессионного вектора, например промотор, элемент для связывания с рибосомой, терминатор, энхансер, селективный маркер и точку начала репликации. Промотор может представлять собой конститутивный, индуцируемый или репрессируемый промотор. Ряд экспрессионных векторов, способных доставлять нуклеиновые кислоты в клетку, известны в данной области и могут быть использованы в настоящем изобретении для получения в клетке антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Для создания рекомбинантного экспрессионного вектора в соответствии с определенными вариантами осуществления можно использовать традиционные методики клонирования или искусственного генного синтеза. Такие методики хорошо известны специалистам в данной области техники в контексте данного описания.

**[00372]** Кроме того, предлагаются векторы, содержащие полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. Векторы могут представлять собой экспрессионные векторы. Следовательно, рекомбинантные экспрессионные векторы, содержащие последовательность, кодирующую интересующий полипептид, считаются входящими в объем данного описания. Экспрессионный вектор может содержать одну или более дополнительных последовательностей, таких как, без ограничений, регуляторные последовательности (например, промотор, энхансер), селективный маркер и сигнал полиаденилирования. Векторы для трансформации широкого спектра клеток-хозяев широко известны, и к ним относятся, без ограничений, плазмиды, фагмиды, космиды, бакуловирусы, бакмиды, искусственные бактериальные хромосомы (BAC), искусственные дрожжевые хромосомы (YAC), а также другие бактериальные, дрожжевые и вирусные векторы.

**[00373]** Рекомбинантные векторы экспрессии в пределах объема описания включают синтетические, геномные или полученные из кДНК фрагменты нуклеиновых кислот, которые кодируют по меньшей мере один рекомбинантный белок, который может быть функционально связан с приемлемыми регуляторными элементами. Такие регуляторные элементы могут включать транскрипционный промотор, последовательности, кодирующие приемлемые сайты связывания мРНК с рибосомой, и последовательности, которые контролируют терминацию транскрипции и трансляции. Экспрессионные векторы, особенно экспрессионные векторы млекопитающих, также могут включать один или более нетранскрибируемых элементов, таких как точка начала репликации, приемлемый промотор и энхансер, связанные с экспрессируемым геном, другие 5' или 3' фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, 5' или 3' нетранслируемые последовательности (такие как необходимые участки связывания с рибосомой), сайт полиаденилирования, сайты донора и акцептора сплайсинга или последовательности терминации транскрипции. Также может быть встроена точка начала репликации, которая обеспечивает способность к репликации в клетке-хозяине.

**[00374]** Последовательности для контроля транскрипции и трансляции в экспрессионных векторах, предназначенных для трансформации клеток позвоночных, могут быть получены из вирусных источников. Примеры векторов, которые могут быть сконструированы, описаны в Okayama and Berg, 3 Mol. Cell. Biol. 280 (1983).

**[00375]** В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующую антитело или антигенсвязывающий фрагмент, помещают под контроль эффективного конститутивного промотора, такого как, например, промоторы следующих генов: гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (HPRT), аденозиндезаминазы, пируваткиназы, бета-актина, человеческого миозина, человеческого гемоглобина, человеческого мышечного креатина и других. Кроме того, многие вирусные промоторы функционируют конститутивно в эукариотических клетках и являются приемлемыми для применения в описанных вариантах осуществления. К таким вирусным промоторам относятся, без ограничений, немедленно-ранний промотор цитомегаловируса (CMV), ранний и поздний промоторы SV40, промотор вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV), длинные концевые повторы (LTR) вируса лейкоза Малони, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса Эпштейна — Барр (EBV), вируса саркомы Рауса (RSV) и других ретровирусов и промотор тимидинкиназы вируса простого герпеса. В одном варианте осуществления кодирующая последовательность антитела,

специфического к PSMA, или его антигенсвязывающего фрагмента помещена под контроль индуцибельного промотора, такого как промотор металлотионеина, индуцируемого тетрациклином промотора, индуцируемого доксициклином промотора, промоторов, которые содержат один или более стимулируемых интерфероном отвечающих элементов (ISRE), таких как промоторы протеинкиназы R, 2',5'-олигоаденилатсинтетаз, генов Mx, ADAR1 и т. п.

**[00376]** Векторы, описанные в настоящем документе, могут содержать один или более сайтов внутренней посадки рибосомы (IRES). Включение последовательности IRES в слитые векторы может быть полезно для усиления экспрессии некоторых белков. В некоторых вариантах осуществления векторная система может включать один или более сайтов полиаденилирования (например, SV40), которые могут находиться выше или ниже любой из вышеупомянутых нуклеотидных последовательностей. Компоненты вектора могут быть последовательно соединены друг с другом или расположены так, чтобы обеспечить оптимальное разделение в пространстве для экспрессии генных продуктов (т. е. посредством введения «спейсерных» нуклеотидов между открытыми рамками считывания (ORF)), или расположены другим способом. Регуляторные элементы, такие как мотив IRES, также могут быть расположены с возможностью обеспечения оптимального разделения в пространстве для экспрессии.

**[00377]** Векторы могут содержать селективные маркеры, хорошо известные в данной области. Селективные маркеры включают маркеры положительного и отрицательного отбора, например гены резистентности к антибиотикам (например, ген резистентности к неомицину, ген резистентности к гигромицину, ген резистентности к канамицину, ген резистентности к тетрациклину, ген резистентности к пенициллину), гены глутаматсинтазы, HSV-TK, производные HSV-TK для отбора с ганцикловиром или ген бактериальной пуриннуклеозидфосфорилазы для отбора с 6-метилпурином (Gadi *et al.*, 7 Gene Ther. 1738–1743 (2000)). Нуклеотидная последовательность, кодирующая селективный маркер или сайт клонирования, может располагаться выше или ниже нуклеотидной последовательности, кодирующей интересующий полипептид или сайт клонирования.

**[00378]** Векторы, описанные в настоящем документе, могут применяться для трансформации различных клеток с помощью генов, кодирующих описанные антитела или антигенсвязывающие фрагменты. Например, векторы могут применяться для

получения клеток, продуцирующих специфическое к PSMA антитело или антигенсвязывающий фрагмент. Следовательно, в другом аспекте изобретения описаны клетки-хозяева, трансформированные векторами, содержащими нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающиеся с PSMA, например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, описанные и подтвержденные примерами в настоящем документе.

**[00379]** В данной области известны многочисленные методики введения в клетки чужеродных генов, и они могут применяться для конструирования рекомбинантных клеток в целях осуществления описанных способов в соответствии с различными вариантами осуществления, описанными и подтвержденными примерами в настоящем документе. Используемая методика должна обеспечивать стабильный перенос гетерологичной последовательности гена в клетку-хозяина таким образом, чтобы гетерологичная последовательность гена могла наследоваться и экспрессироваться потомством клетки, и таким образом, чтобы не нарушалось необходимое развитие и физиологические функции клеток-реципиентов. К методикам, которые могут применяться, относятся, без ограничений, перенос хромосом (например, слияние клеток, опосредованный хромосомами перенос генов, опосредованный микроклетками перенос генов), физические способы (например, трансфекция, слияние сферопластов, микроинъекция, электропорация, липосомный носитель), вирусный перенос вектора (например, рекомбинантные ДНК-вирусы, рекомбинантные РНК-вирусы) и т. п. (описаны в Cline, 29 Pharmac. Ther. 69-92 (1985)). Для трансформации клеток также можно применять кальций-фосфатную преципитацию и индуцированное полиэтиленгликолем (ПЭГ) слияние бактериальных протопластов с клетками млекопитающих.

**[00380]** Также предложена клетка-хозяин, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, предложенное в настоящем документе. Также предложена клетка-хозяин, содержащая выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе. В контексте настоящего изобретения для рекомбинантной экспрессии антител или их антигенсвязывающих фрагментов, предложенных в настоящем документе, можно использовать любую клетку-хозяина, известную специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления клетки-хозяева представляют собой клетки *E. coli* TG1 или BL21 (для экспрессии, например, scFv- или Fab-антитела), клетки CHO-DG44

или CHO-K1 или клетки HEK293 (для экспрессии, например, полноразмерного антитела IgG). К другим клеткам, приемлемым для применения в экспрессии специфических к PSMA антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, относятся эукариотические клетки, такие как клетки растения, грызуна или человека, например, без ограничений, помимо прочих, клеточные линии NSO, CHO, CHOK1, perC.6, Tk-ts13, BHK, клетки HEK293, COS-7, T98G, CV-1/EBNA, L-клетки, C127, 3T3, HeLa, NS1, клетки миеломы Sp2/0, BHK. Кроме того, экспрессию антител можно осуществлять с использованием гибридомных клеток. Способы получения гибридом хорошо известны в данной области.

**[00381]** Согласно конкретным вариантам осуществления рекомбинантный вектор экспрессии трансформируют в клетки-хозяева традиционными способами, такими как химическая трансфекция, тепловой шок или электропорация, где он стабильно интегрируется в геном клетки-хозяина так, что рекомбинантная нуклеиновая кислота эффективно экспрессируется.

**[00382]** Клетки, трансформированные экспрессионными векторами, описанными в настоящем документе, могут быть подвергнуты отбору или скринингу на рекомбинантную экспрессию антител или антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе. Положительные по рекомбинации клетки размножают и проводят скрининг субклонов, проявляющих нужный фенотип, например высокий уровень экспрессии, усиленные характеристики роста или способность вырабатывать белки с нужными биохимическими свойствами, например, вследствие модификации белков или видоизмененных посттрансляционных модификаций. Эти фенотипы могут быть обусловлены внутренними свойствами данного субклона или мутацией. Мутации могут быть выполнены посредством применения химических агентов, УФ-света, радиации, вирусов, инсерционных мутагенов, ингибирования репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в ДНК или комбинации таких способов.

**[00383]** Также предложены способы получения антитела, описанного в настоящем документе. Способы включают культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело в условиях, обеспечивающих получение и выделение антитела из клетки или клеточной культуры (например, из супернатанта). Экспрессированные антитела могут быть собраны из клеток и очищены в соответствии

с обычными способами, известными в данной области техники, и как описано в данном документе.

**[00384]** Также предложен способ получения мультиспецифического антитела, описанного в настоящем документе. Способ включает культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую мультиспецифическое антитело, представленное в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих получение мультиспецифического антитела и выделение мультиспецифического антитела из клетки или клеточной культуры (например, из супернатанта). Экспрессированные мультиспецифические антитела, представленные в настоящем документе, могут быть собраны из клеток и очищены в соответствии с обычными способами, известными в данной области, и как описано в настоящем документе. Другие способы описаны в других разделах настоящего документа.

***Фармацевтические композиции***

**[00385]** В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления антитело выделено. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

**[00386]** В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления выделяют мультиспецифическое антитело. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий комбинирование мультиспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции. В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, и фармацевтически приемлемый носитель. Любые мультиспецифические антитела, предложенные в данном документе, предусмотрены в фармацевтических композициях. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен связывается с

CD3. Любые из предложенных в данном документе антител предусмотрены в фармацевтических композициях.

**[00387]** В другом общем аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления выделено мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3. Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий комбинирование мультиспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции. В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается с CD3, и фармацевтически приемлемый носитель. Любые мультиспецифические антитела, предложенные в данном документе, предусмотрены в фармацевтических композициях.

**[00388]** В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» означает продукт, содержащий предложенное в настоящем документе антитело вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Предложенные здесь антитела и композиции, их содержащие, также можно использовать в производстве лекарственного препарата для терапевтического применения.

**[00389]** В настоящем документе термин «носитель» относится к любому эксципиенту, разбавителю, наполнителю, соли, буферному раствору, стабилизатору, солюбилизатору, маслу, липиду, везикуле, содержащей липид, микросфере, липосомальной инкапсуляции или другому материалу, хорошо известному в данной области техники, для применения в фармацевтических составах. Следует понимать, что характеристики носителя, эксципиента или разбавителя будут зависеть от способа введения для конкретного применения. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному материалу, который не влияет на эффективность композиции, предложенной в данном документе, на биологическую активность композиции, предложенной в данном документе. В соответствии с конкретными вариантами осуществления в свете представленного описания в настоящем изобретении можно использовать любой фармацевтически приемлемый носитель, подходящий для применения в фармацевтической композиции

на основе антитела. Носитель может быть жидким, таким как вода или масла, включая масла, получаемые из нефти, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Например, можно применять 0,4%-й солевой раствор и 0,3%-й раствор глицина. Эти растворы стерильны и по существу не содержат твердых частиц. Они могут быть стерилизованы посредством обычных хорошо известных методик стерилизации (например, фильтрации). Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как регуляторы pH и буферные агенты, стабилизаторы, загустители, смазывающие вещества и красители и т. п. Концентрация антител, предложенных в настоящем документе, в таком фармацевтическом составе может варьировать в диапазоне от менее около 0,5%, обычно до по меньшей мере около 1% и даже до 15% или 20% по массе, и может быть определена преимущественно на основании необходимой дозы, объемов текучей среды, вязкости и т. п. в соответствии с конкретным выбранным способом введения. Приемлемые несущие среды и составы, включающие другие белки человека, например человеческий сывороточный альбумин. Состав, содержащий фармацевтически активные ингредиенты с фармацевтически приемлемыми носителями известен в данной области техники, например Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, издание 21 (2005) и любые последующие издания). Не имеющие ограничительного характера примеры дополнительных ингредиентов включают: буферные растворы, разбавители, растворители, агенты, регулирующие тоничность, консерванты, стабилизаторы и хелатирующие агенты. При составлении фармацевтических композиций, предложенных в настоящем документе, можно использовать один или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[00390]** В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкий состав. Примером жидкого состава является водный состав, т. е. состав, содержащий воду. Жидкий состав может содержать раствор, суспензию, эмульсию, микроэмульсию, гель и т. п. Водный состав, как правило, содержит по меньшей мере 50% масс./масс., воды или по меньшей мере 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, или по меньшей мере 95% масс./масс. воды.

**[00391]** В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию можно готовить в виде инъекционного препарата, который можно вводить, например,

посредством инъекционного устройства (например, шприца или инфузионного насоса). Например, инъекция может быть доставлена подкожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, интравитреально или внутривенно.

**[00392]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердый состав, например лиофилизированную или высушенную распылением композицию, которую можно использовать в исходном виде или в которую перед применением врач или пациент добавляет растворители и/или разбавители. Твердые лекарственные формы могут включать таблетки, такие как прессованные таблетки и/или таблетки, покрытые оболочкой и капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы). Фармацевтическая композиция может также быть в форме, например, пакетов саше, драже, порошков, гранул, пастилок или порошков для растворения.

**[00393]** Лекарственные формы могут представлять собой формы с немедленным высвобождением, причем в этом случае они могут содержать водорастворимый или диспергируемый носитель, или они могут быть с отсроченным высвобождением, с замедленным высвобождением или с модифицированным высвобождением, и в этом случае они могут содержать нерастворимые в воде полимеры, которые регулируют скорость растворения лекарственной формы в желудочно-кишечном тракте или под кожей.

**[00394]** В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть доставлена интраназально, интрабуккально или сублингвально.

**[00395]** Значение pH в водном составе может находиться в диапазоне от pH 3 до pH 10. В одном варианте осуществления pH состава равен от около 7,0 до около 9,5. В другом варианте осуществления pH состава равен от около 3,0 до около 7,0.

**[00396]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит буфер. Не имеющие ограничительного характера примеры буферных растворов включают: аргинин, аспарагиновую кислоту, бицин, цитрат, двузамещенный гидрофосфат натрия, фумаровую кислоту, глицин, глицилглицин, гистидин, лизин, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, ацетат натрия, карбонат натрия, дигидрофосфат натрия, фосфат натрия, сукцинат, винную кислоту, трицин и трис(гидроксиметил)-аминометан и их смеси. Буфер может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например

от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных буферов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00397]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант. Не имеющие ограничительного характера примеры консервантов включают хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутил-4-гидроксибензоат, хлорбутанол, хлоркрезол, хлоргексидин, хлорфенезин, о-крезол, м-крезол, п-крезол, этил-4-гидроксибензоат, имидомочевину, метил-4-гидроксибензоат, фенол, 2-феноксиэтанол, 2-фенилэтанол, пропил 4-гидроксибензоат, дегидроацетат натрия, тиомерсал и их смеси. Консервант может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например, от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных консервантов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00398]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит изотонический агент. Не имеющие ограничительного характера примеры изотонических агентов включают соль (такую как хлорид натрия), аминокислоту (такую как глицин, гистидин, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан и треонин), альдит (такой как глицерин, 1,2-пропандиол, пропиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,3-бутандиол), полиэтиленгликоль (например, ПЭГ400) и их смеси. Другой пример изотонического агента включает сахар. Не имеющие ограничительного характера примеры сахаров могут включать моно-, ди- или полисахариды или водорастворимые глюканы, включая, например, фруктозу, глюкозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, декстран, пуллулан, декстрин, циклодекстрин, альфа- и бета-ГПЦД, растворимый крахмал, гидроксиэтилкрахмал и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Другим примером изотонического агента является сахарный спирт, причем термин «сахарный спирт» определяют как С(4-8) углеводород, имеющий по меньшей мере одну гидроксильную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры сахарных спиртов включают маннит, сорбит, инозит, галактит, дульцит, ксилит и арабит. Изотонический агент может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические

композиции, содержащие каждый из этих конкретных изотонических агентов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00399]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит хелатирующий агент. Не имеющие ограничительного характера примеры хелатирующих агентов включают лимонную кислоту, аспарагиновую кислоту, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) и их смеси. Хелатирующий агент может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных хелатирующих агентов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00400]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор. Не имеющие ограничительного характера примеры стабилизаторов включают один или более ингибиторов агрегации, один или более ингибиторов окисления, одно или более поверхностно-активных веществ и/или один или более ингибиторов протеазы.

**[00401]** В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит стабилизатор, причем указанный стабилизатор представляет собой карбокси-/гидроксицеллюлозу и ее производные (такие как ГПЦ, ГПЦ-SL, ГПЦ-L и ГПМЦ), циклодекстрины, 2-метилтиоэтанол, полиэтиленгликоль (такой как ПЭГ 3350), поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон, соли (такие как хлорид натрия), серосодержащие вещества, такие как монотиоглицерин) или тиогликолевую кислоту. Стабилизатор может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,01 мг/мл до около 50 мг/мл, например от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных стабилизаторов, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00402]** В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более поверхностно-активных веществ, таких как поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два разных поверхностно-активных вещества. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к любым молекулам или ионам, которые образованы из водорастворимой (гидрофильной) части и жирорастворимой (липофильной) части. Поверхностно-активное вещество может, например, быть выбрано из группы, состоящей из анионных

поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионных поверхностно-активных веществ и/или цвиттерионных поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активное вещество может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждое из этих конкретных поверхностно-активных веществ, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00403]** В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит один или более ингибиторов протеаз, таких как, например, ЭДТА и/или гидрохлорид бензамидина (HCl). Ингибитор протеазы может присутствовать отдельно или в составе агрегата в концентрации от около 0,1 мг/мл до около 20 мг/мл. Фармацевтические композиции, содержащие каждый из этих конкретных ингибиторов протеаз, представляют собой альтернативные варианты осуществления.

**[00404]** В еще одном общем аспекте в данном документе предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей предложенное в данном документе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, включающий объединение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

***Способы введения***

**[00405]** Способом введения для терапевтического применения антител, предложенных в настоящем документе, может служить любой приемлемый путь доставки антитела в организм-хозяин, такой как парентеральное введение, например, интрадермальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное или подкожное, легочное, трансмукозное (пероральное, интраназальное, интравагинальное, ректальное) с использованием состава в таблетке, капсуле, растворе, порошке, геле, частице; и введение антитела, содержащегося в шприце, имплантированном устройстве, осмотическом насосе, картридже, микронасосе; или же с помощью других средств, которые хорошо известны в данной области и очевидны для квалифицированного специалиста. Локализованное введение может быть обеспечено, например, посредством доставки в опухоль, сустав, бронхи, брюшную полость, капсулу, хрящ, полость, мозжечок, желудочек мозга, толстую кишку, шейку матки, желудок, печень, миокард, кость, таз, перикард, полость живота, плевру, предстательную железу, легкие,

прямую кишку, почку, сетчатку, позвоночник, суставную сумку, грудную клетку, матку, сосуд, мочевой пузырь, поврежденную ткань, вагинально, ректально, буккально, сублингвально, интраназально или трансдермально.

**[00406]** Антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть введены субъекту любым приемлемым путем, например парентерально посредством внутривенной (в/в) инфузии или болюсной инъекции, внутримышечно, или подкожно, или внутрибрюшинно. Внутривенная инфузия может продолжаться более, например, 15, 30, 60, 90, 120, 180 или 240 минут или от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 часов.

**[00407]** Доза, вводимая субъекту, является достаточной для ослабления или по меньшей мере частичной задержки заболевания, лечение которого осуществляется («терапевтически эффективное количество»), и может иногда составлять от 0,005 мг до около 100 мг/кг, например от около 0,05 мг до около 30 мг/кг, или от около 5 мг до около 25 мг/кг, или около 4 мг/кг, около 8 мг/кг, около 16 мг/кг, или около 24 мг/кг, или, например, около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг/кг, но может быть даже выше, например, около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг.

**[00408]** Также может быть введена фиксированная единичная доза, например 50, 100, 200, 500 или 1000 мг, или доза может быть основана на площади поверхности тела пациента, например 500, 400, 300, 250, 200 или 100 мг/м$^2$. Для лечения пациенту обычно можно вводить от 1 до 8 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), но можно вводить и 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз.

**[00409]** Введение антител, предложенных в настоящем документе и в некоторых вариантах осуществления во всех без исключения перечисленных ниже пронумерованных вариантах осуществления, можно повторять через одни сутки, двое суток, трое суток, четверо суток, пять суток, шесть суток, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, пять недель, шесть недель, семь недель, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев, шесть месяцев или более. Кроме того, возможны повторные курсы лечения в виде длительного введения. Повторное введение можно проводить в той же дозе или в другой дозе. Например, антитела, описанные в настоящем документе, могут быть введены в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг с недельным интервалом в течение 8 недель с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг

каждые две недели в течение дополнительных 16 недель с последующим введением в дозе 8 мг/кг или 16 мг/кг каждые четыре недели посредством внутривенной инфузии.

**[00410]** Например, антитела в способах, описанных в настоящем документе и в некоторых вариантах осуществления во всех без исключения перечисленных ниже пронумерованных вариантах осуществления, могут быть введены в виде суточной дозы в количестве около 0,1–100 мг/кг, например, 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг/кг в сутки, в по меньшей мере один из дней 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40, или альтернативно в по меньшей мере одну из недель 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 после начала лечения, или в любой их комбинации с применением однократной или разделенных доз каждые 24, 12, 8, 6, 4 или 2 часа, или в любой их комбинации.

**[00411]** Антитела в способах, описанных в настоящем документе и в некоторых вариантах осуществления во всех без исключения перечисленных ниже пронумерованных вариантах осуществления, можно также вводить профилактически, чтобы снизить риск развития рака, отложить начало возникновения события в ходе прогрессирования рака и/или снизить риск рецидива в случае ремиссии рака.

**[00412]** Антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть лиофилизированы для хранения и восстановлены в приемлемом носителе перед применением. Была доказана эффективность этого метода для стандартных белковых препаратов, с ним также можно использовать хорошо известные методики лиофилизации и восстановления.

***Способы применения***

**[00413]** Функциональная активность антител, предложенных в данном документе, может быть охарактеризована способами, известными в данной области техники и описанными в данном документе. Способы характеризации антител и их антигенсвязывающих фрагментов включают, но не ограничиваются ими, анализы аффинности и специфичности, включая анализ Biacore, ELISA и OCTETRED; анализы связывания для обнаружения связывания антител с клетками-мишенями с помощью FACS; анализы связывания для обнаружения связывания антител с антигеном-мишенью на клетках. В соответствии с конкретными вариантами осуществления

способы характеризации антител и их антигенсвязывающих фрагментов включают способы, описанные ниже. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе.

**[00414]** Также предложен способ активации Т-клетки, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе, причем второй связывающий домен связывает Т-клетку. В другом общем аспекте предложен способ инактивации Т-клетки, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе, причем второй связывающий домен связывает Т-клетку. В другом общем аспекте предложен способ блокирования активации Т-клетки, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе, причем второй связывающий домен связывает Т-клетку. В другом общем аспекте предложен способ модулирования активации Т-клетки, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом, предложенным в настоящем документе, причем второй связывающий домен связывает Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка экспрессирует CD3. В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен связывает CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00415]** В другом аспекте в настоящем документе предложен способ направления Т-клетки в клетку-мишень, причем способ включает приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе. В другом аспекте в настоящем документе предложен способ направления Т-клетки в клетку-мишень, причем способ включает приведение Т-клетки в контакт с фармацевтической композицией, содержащей мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую

клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка экспрессирует CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00416]** Также предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень мультиспецифического антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. Также предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень фармацевтической композиции, содержащей специфическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки.

**[00417]** В другом общем аспекте предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень мультиспецифического антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В другом общем аспекте предложен способ нацеливания на антиген на поверхности клетки-мишени, включающий воздействие на клетку-мишень фармацевтической композиции, содержащей мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CB3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00418]** PSMA экспрессируется на высоком уровне при простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) — состоянии, при котором некоторые клетки предстательной железы начинают выглядеть и вести себя аномально, и при первичном и метастатическом раке предстательной железы (Bostwick *et al.* Cancer 1998;82 (11):2256–2261); а также в других новообразованных сосудах солидных опухолей

(например, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, почки). Экспрессия PSMA в раковых тканях коррелирует со стадией заболевания и индексом по шкале Глисона (Kawakami *et al.* Cancer Res 1997;57(12):2321–2324). Экспрессия PSMA также выше в раковых клетках предстательной железы от пациентов с гормональной рефрактерностью (Wright *et al.* Urology 1996;48(2):326–334). Было показано, что увеличение экспрессии PSMA является независимым маркером рецидива заболевания (Mitsiades *et al.* Clin Exp Metastasis 2004;21(6):495–505). Высокий уровень экспрессии PSMA коррелирует с ранним рецидивом простатспецифического антигена (ПСА) при хирургическом лечении рака предстательной железы. Уровни экспрессии PSMA коррелируют с агрессивностью заболевания. Экспрессия PSMA увеличивается при метастатическом заболевании, гормоно-рефрактерных случаях и поражениях более высокой степени и дополнительно усиливается в нечувствительных к андрогенам опухолях. Таким образом, этот целевой параметр применим для определения характеристик рака предстательной железы и последующей терапии.

**[00419]** Блокада PSMA может ингибировать или уменьшать рост экспрессирующих PSMA раковых клеток и опухолей у субъекта. Она также может обладать антиангиогенной активностью благодаря экспрессии PSMA в новообразованных сосудах опухоли (Milowsky, *et al.* 2007). PSMA экспрессируется на высоком уровне при простатической интраэпителиальной неоплазии, наиболее традиционном предшественнике карциномы предстательной железы, и, следовательно, блокада PSMA может модулировать прогрессирование PIN до рака предстательной железы

**[00420]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00421]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ ингибирования образования или роста новообразованных сосудов в опухоли у субъекта, включающий

введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00422]** В одном аспекте предложен способ ингибирования прогрессирования предракового состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00423]** В одном аспекте предложен способ лечения рака посредством введения субъекту антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00424]** Примерами антител, которые можно применять в способах, предложенных в настоящем документе, являются антитела, специфически связывающие PSMA, и биспецифические антитела к PSMAxCD3, как описано в настоящем документе. Примеры антител к PSMA могут быть моноспецифическими. Другие примеры антител к PSMA могут входить в состав биспецифического антитела к CD3, как предложено в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB889. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB890. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB891. В определенных вариантах осуществления

антитело к PSMA представляет собой PSMB892. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB893. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB894. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB895. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB897. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB898. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB899. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMHB49SC1133_011A11_1. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMB896-G100A. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10-HC-G54E. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01-HC-D95E. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P75_F01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F07. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_E07. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_D01. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_C01. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A10. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_F02. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P70_F02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_G02. В других вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой PSMA_P72_A11. Каждое из этих антител дополнительно описано и охарактеризовано в разделе «Примеры» ниже, включая таблицы 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA, содержащее VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления предложено антитело к PSMA, содержащее VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA, содержащее VH и VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других

вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR3 VH и CDR3 VH любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA, содержащее CDR1 VL, CDR3 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В других вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к PSMA, содержащее CDR1 VH, CDR3 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL любого из антител к PSMA, представленных в таблицах 4–12 или 23–28. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации по Чотиа. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации AbM. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации Contact. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с системой нумерации IMGT. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL антитела к PSMA приведены в соответствии с комбинацией систем нумерации, предложенных в настоящем документе.

**[00425]** Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту антитела к PSMA, описанного в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту фрагмента, связывающего антиген PSMA, описанного в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтическое композиции, содержащей антитело к PSMA, описанное в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий

введение субъекту фармацевтической композиции, содержащий фрагмент, связывающий антиген PSMA, описанный в настоящем документе.

**[00426]** В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с предстательной железой. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой первичный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы. В другом варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой простатическую интраэпителиальную неоплазию. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой опухоль предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль предстательной железы представляет собой солидную опухоль.

**[00427]** В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой колоректальный рак. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой светлоклеточную почечноклеточную карциному. В других вариантах осуществления в определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой почечноклеточную карциному (RCC). В некоторых вариантах осуществления RCC представляет собой светлоклеточную почечноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления RCC представляет папиллярную почечно-клеточную карциному. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой метастатическое поражение RCC. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак почки. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой неоваскулярное

расстройство. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, характеризующийся ростом солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления неоваскулярное расстройство представляет собой светлоклеточную почечноклеточную карциному. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой CCRCC колоректальный рак. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак легкого. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак поджелудочной железы. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак, отличный от рака предстательной железы. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак почки. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак уротелия. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак легкого. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак толстой кишки. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы. В определенных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой аденокарциному.

**[00428]** Рак может представлять собой гиперпролиферативное состояние или расстройство, солидную опухоль, новообразованные сосуды, опухоль мягкой ткани или метастатическое поражение. Предполагается, что термин «рак» включает в себя все типы раковых разрастаний или онкогенных процессов, метастазирования в тканях или злокачественной трансформации клеток, тканей или органов независимо от типа гистопатологии или стадии инвазивности. Примеры рака включают в себя солидные опухоли, гематологические злокачественные опухоли, опухоли мягких тканей и метастатические поражения. Примеры солидных опухолей включают злокачественные опухоли, например саркомы, и карциномы (включая аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы) в различных системах органов, таких как предстательная железа, печень, легкое, молочная железа, лимфатическая система, желудочно-кишечный (например, толстая кишка) и мочеполовой тракты (например, почки,

уротелиальные клетки), предстательная железа и глотка. Аденокарциномы включают в себя злокачественные образования, такие как многие виды рака толстой кишки, рак прямой кишки, почечно-клеточная карцинома, рак печени, немелкоклеточная карцинома легкого, рак тонкого кишечника и рак пищевода. Плоскоклеточные карциномы включают злокачественные опухоли, например, в легком, пищеводе, коже, в области головы и шеи, полости рта, анусе и шейке матки.

**[00429]** В одном конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

**[00430]** Метастатические поражения упомянутых выше видов рака можно также лечить или предотвращать с использованием способов и антител, описанных в настоящем документе.

**[00431]** Примеры видов рака, рост которых можно ингибировать или уменьшать с помощью антител, описанных в настоящем документе, включают виды рака, которые могут сверхэкспрессировать PSMA. Примеры видов рака включают рак предстательной железы, или простатическую интраэпителиальную неоплазию, колоректальный рак, рак желудка, светлоклеточный рак почки, рак мочевого пузыря, рак легкого, плоскоклеточный рак, глиому, рак молочной железы, рак почки, неоваскулярное нарушение, светлоклеточную почечно-клеточную карциному (CCRCC), рак поджелудочной железы и другие виды рака, отличные от рака предстательной железы, включая, без ограничений, рак почки, рак уротелия и аденокарциному печени. Рефрактерные или рецидивирующие злокачественные опухоли можно лечить с использованием антител, описанных в настоящем документе.

**[00432]** Примерами других видов рака, которые можно лечить антителами, описанными в настоящем документе, являются рак анального канала, базальноклеточная карцинома, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, рак костей, рак мозга и ЦНС, карцинома фаллопиевых труб, карцинома влагалища, карцинома вульвы, злокачественная меланома кожи или глаза, астроклеточный рак пищевода, рак яичка, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак матки, первичная лимфома ЦНС; опухоль центральной нервной системы (ЦНС), рак шейки матки, хориокарцинома, рак прямой кишки, рак соединительной ткани, рак пищеварительной системы, рак эндометрия, рак глаза; внутриэпителиальное новообразование, рак почки, рак гортани, рак печени; мелкоклеточный рак легкого,

нейробластома, рак ротовой полости (например, губы, языка, рта и глотки), рак носоглотки, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак дыхательной системы, саркома, рак щитовидной железы, рак мочевой системы, гепатокарцинома, рак анальной области, карцинома фаллопиевых труб, карцинома влагалища, карцинома вульвы, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркома мягкой ткани, рак уретры, рак пениса, солидные опухоли у детей, опухолевый ангиогенез, рак спинного мозга, глиома мозгового ствола, аденома гипофиза, саркома Капоши, рак меркелевых клеток, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, вида рака, индуцированного окружающей средой, включая рак, индуцированный асбестом, а также другие карциномы и саркомы и комбинации указанных видов рака.

**[00433]** В одном варианте осуществления рак представляет собой рак почки. Рак почки является одним из 10 наиболее распространенных видов рака, который поражает приблизительно 1 из каждых 63 человек в течение жизни, в основном взрослых в возрасте от 50 до 80 лет. Во всем мире самый высокий уровень заболеваемости раком почки отмечается в Северной Америке, однако в развивающихся странах заболеваемость неуклонно растет на протяжении последних трех десятилетий. Метастатическая почечноклеточная карцинома (mRCC) представляет собой заболевание, характеризующееся плохим прогнозом, несмотря на увеличение числа новых вариантов системного лечения, включая новые виды таргетной терапии и иммунотерапию. PSMA представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 750 аминокислот и 3 доменов белка; небольшой внутриклеточный домен, однопроходной трансмембранный домен и большой внеклеточный домен. Известно, что PSMA экспрессируется внутри новообразованных сосудов других солидных опухолей, включая рак легкого, рак мочевого пузыря и рак почки (Chang SS, *et al.* Cancer Res. 1999;59(13):3192–3198). В недавнем исследовании по изучению экспрессии PSMA при почечноклеточных карциномах (RCC) результаты иммуногистохимического анализа показали, что эндотелиальный белок PSMA был обнаружен в 80% светлоклеточных почечноклеточных карцином, 14% папиллярных карцином и 72% хромофобных карцином (Spatz S, Tolkach *et al.* J Urol. 2018;199(2):370-377). Дополнительный анализ из того же исследования показал, что как в случае светлоклеточных карцином, так и в случае папиллярных почечных карцином, экспрессия PSMA была существенным образом связана с более низкими показателями общей выживаемости у пациентов. В другом клиническом исследовании

радиоактивный индикатор на основе PSMA с использованием $^{68}$Ga был способен определять PSMA в метастатических поражениях, обнаруженных у пациентов со светлоклеточной карциномой (Sawicki LM, *et al.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(1):102-107). Таким образом, в дополнение к раку предстательной железы подходы с использованием PSMAxCD3 также могут иметь терапевтический эффект у пациентов с такими результатами гистологии, как светлоклеточная почечноклеточная карцинома.

**[00434]** PSMA экспрессируется на высоком уровне в раке предстательной железы, а также были сообщения о том, что он экспрессируется в новообразованных сосудах других солидных опухолей, включая рак легкого, мочевого пузыря и рак. В недавнем исследовании по изучению экспрессии PSMA в почечноклеточных карциномах (RCC) результаты иммуногистохимического анализа показали, что эндотелиальный белок PSMA был обнаружен в 80% светлоклеточных почечноклеточных карцином, 14% папиллярных карцином и 72% хромофобных карцином. Дополнительный анализ из того же исследования показал, что как в случае светлоклеточных карцином, так и в случае папиллярных почечных карцином, экспрессия PSMA была существенным образом связана с более низкими показателями общей выживаемости у пациентов. В другом клиническом исследовании радиоактивный индикатор на основе PSMA с использованием $^{68}$Ga был способен обнаруживать PSMA в метастатических поражениях, обнаруженных у пациентов со светлоклеточной карциномой. Таким образом, антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут иметь терапевтический эффект у пациентов с результатами гистологии, такими как светлоклеточная почечноклеточная карцинома.

**[00435]** В одном конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак почки. В другом конкретном варианте осуществления рак представляет собой почечноклеточную карциному. В еще одном конкретном варианте осуществления рак представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному. В других конкретных вариантах осуществления рак представляет собой светлоклеточную почечноклеточную карциному. В других конкретных вариантах осуществления рак содержит клетки, экспрессирующие PSMA.

**[00436]** Пациентов, имеющих рак, включая метастатический рак, который экспрессирует PSMA, можно лечить антителами, описанными в настоящем документе.

Рак может представлять собой рак предстательной железы или простатическую интраэпителиальную неоплазию, колоректальный рак, рак желудка, светлоклеточную почечноклеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак легкого, плоскоклеточный рак, глиому, рак молочной железы, рак почки, неоваскулярное нарушение, светлоклеточную почечноклеточную карциному (CCRCC) и рак поджелудочной железы, а также другие виды рака, отличные от рака предстательной железы, включая, без ограничений, рак почки, рак уротелия и аденокарциному печени.

**[00437]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой плоскоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой CCRCC. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак простаты или кастрационно-резистентный рак простаты. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой аденокарциному в печени. В некоторых вариантах осуществления рак является неоваскулярным. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак уротелия. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак головного мозга.

**[00438]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухоль, которая экспрессирует PSMA. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет инфильтрированные в опухоль Т-лимфоциты (TIL) в опухолевой ткани.

**[00439]** Термин «увеличение числа» относится к статистически значимому увеличению у субъекта по сравнению с контролем. «Увеличение числа», например, относится к статистически значимому увеличению числа TIL у субъекта (например, пациента) до и после лечения антителом к PSMA или другим терапевтическим средством.

**[00440]** Примером PSMA-положительного вида рака является рак предстательной железы. Другим примером PSMA-положительного вида рака является рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы метастазировал в прямую кишку, лимфатический узел или кость, либо их любую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы чувствителен к андроген-депривационной терапии. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы не чувствителен к андроген-депривационной терапии.

**[00441]** В некоторых вариантах, описанных в настоящем документе, осуществления субъект имеет повышенную экспрессию или активность интерферона-гамма (ИФН-γ).

**[00442]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, субъект получал лечение антителом к PSMA. В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, субъект устойчив к лечению антителом к PSMA.

**[00443]** Любое из антител к PSMA или биспецифических антител к PSMAxCD3, описанных в настоящем документе, может применяться в способах, предложенных в настоящем документе.

**[00444]** Также предложен способ направления Т-клеток, экспрессирующих CD3, ко второй мишени. Способы могут включать приведение Т-клеток, экспрессирующих CD3, в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMAxCD3 или его антигенсвязывающим фрагментом, предложенным в настоящем документе, причем мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3 или его антигенсвязывающий фрагмент

направляет Т-клетку, экспрессирующую CD3, ко второй мишени. Также предложен способ направления Т-клетки, экспрессирующей CD3, ко второй мишени, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMAxCD3, предложенным в настоящем документе, причем приведение в контакт направляет Т-клетку ко второй мишени. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой PSMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой клетку, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой раковую клетку почки. В определенных вариантах осуществления вторая мишень представляет собой клетку почки, экспрессирующую PSMA.

**[00445]** Также предложен способ ингибирования роста или пролиферации клеток-мишеней. Способы могут включать приведение в контакт Т-клеток, экспрессирующих CD3, с мультиспецифическим антителом к PSMAxCD3 или его антигенсвязывающим фрагментом, предложенным в настоящем документе, причем приведение в контакт клеток-мишеней с композицией мультиспецифического антитела к PSMAxCD3 или его антигенсвязывающего фрагмента ингибирует рост или пролиферацию клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-

мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки, экспрессирующую PSMA.

**[00446]** Также предложен способ ингибирования роста или пролиферации клеток-мишеней, экспрессирующих второй антиген-мишень на клеточной поверхности, включающий приведение клеток-мишеней в контакт с мультиспецифическим антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе, причем приведение клеток-мишеней в контакт с фармацевтической композицией ингибирует рост или пролиферацию клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления клетки-мишени находятся в присутствии Т-клетки, экспрессирующей CD3, при контакте с мультиспецифическим антителом. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы, экспрессирующую PSMA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки. В определенных вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку почки, экспрессирующую PSMA.

**[00447]** Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту мультиспецифического антитела к PSMA, описанного в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту мультиспецифического антитела, содержащего фрагмент, связывающий антиген PSMA, описанный в настоящем документе. Также в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтическое композиции, содержащей

мультиспецифическое антитело к PSMA, описанное в настоящем документе. В настоящем документе также предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей мультиспецифическое антитело, которое содержит фрагмент, связывающий антиген PSMA, предложенный в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с предстательной железой. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство почек. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой почечноклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления почечноклеточная карцинома представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

**[00448]** В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, заболевание или расстройство опосредовано клеткой, экспрессирующей PSMA.

**[00449]** В другом общем аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту изолированного мультиспецифического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают PSMA и второй антиген-мишень, находящийся на поверхности Т-клетки, или фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой CD3. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с предстательной

железой. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления предложен способ элиминации клеток-мишеней, экспрессирующих PSMA, или лечения заболевания, вызванного полностью или частично клетками-мишенями, экспрессирующими PSMA, у субъекта, в котором субъекту вводят эффективное количество мультиспецифического антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3.

**[00450]** В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой нуждающегося в лечении субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В конкретных вариантах осуществления субъекту вводят эффективное количество. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления субъекта имеет первичный рак предстательной железы. В одном варианте осуществления субъект имеет метастатический рак предстательной железы. В определенных вариантах осуществления субъект является гормоно-рефрактерным. PSMA может применяться как биомаркер для определения заболевания, прогрессирования заболевания или рецидива заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет обнаруживаемые уровни PSMA в крови. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет обнаруживаемые уровни PSMA в костном мозге. Способы обнаружения PSMA известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления PSMA обнаруживают с помощью антитела к PSMA, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет обнаруживаемые уровни простатспецифического антигена (ПСА) в крови. В других вариантах осуществления субъект имеет обнаруживаемые уровни ПСА в костном мозге. Способы обнаружения ПСА известны в данной области.

**[00451]** В настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента или компонента, которое вызывает у пациента необходимый биологический или медицинский ответ.

**[00452]** В соответствии с конкретными вариантами осуществления эффективное количество относится к количеству терапевтического препарата, которого достаточно для обеспечения одного, двух, трех, четырех или более из следующих эффектов: (i)

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

**[00453]** Эффективное количество или эффективная дозировка могут варьироваться в зависимости от различных факторов, таких как заболевание, расстройство или состояние, подлежащее лечению, средства введения, целевой участок, физиологическое состояние субъекта (включая, например, возраст, массу тела, общее состояние здоровье), является ли субъект человеком или животным, другие вводимые лекарственные средства и является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Дозировки лечения подбирали оптимальным образом для оптимизации безопасности и эффективности.

**[00454]** В соответствии с конкретными вариантами осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут иметь состав, благодаря которому они приемлемы для предполагаемого способа введения субъекту. Например, описанные в настоящем документе композиции могут иметь состав, благодаря которому они приемлемы для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.

**[00455]** В контексте настоящего документа термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению или возврату в исходное состояние по меньшей мере одного измеряемого физического параметра, относящегося к заболеванию или расстройству (например, раку), который не обязательно заметен у субъекта, но может быть заметен у субъекта. Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» могут также обозначать индуцирование регрессии, профилактику прогрессирования или по меньшей мере замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к облегчению, предотвращению развития или появления или уменьшению продолжительности одного или более симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или патологическим состоянием, таким как опухоль или рак. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к профилактике рецидива заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к повышению выживаемости субъекта, имеющего заболевание, расстройство или состояние. В конкретном варианте осуществления термины «лечить», «лечащий» и «лечение» относятся к устранению заболевания, расстройства или состояния у субъекта.

**[00456]** В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, применяется в комбинации с дополнительной терапией. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, применяется в комбинации с дополнительной терапией. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой хирургическое вмешательство. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой гормональную терапию. В определенных вариантах осуществления гормональная терапия представляет собой терапию абиратероном. В определенных вариантах осуществления гормональная терапия представляет собой терапию энзалутамидом. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой химиотерапию. В определенных вариантах осуществления химиотерапия представляет собой терапию доцетакселом. В определенных вариантах осуществления химиотерапия представляет собой терапию кабазитакселом. В некоторых вариантах осуществления дополнительная

терапия представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия представляет собой терапию радиофармацевтическим агентом (например, хлоридом $^{223}$радия).

**[00457]** Используемый в настоящем документе термин «в комбинации» в контексте введения пациенту двух или более лекарственных средств относится к применению более чем одной терапии. Использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок введения субъекту лекарственных средств. Термин «в комбинации с» означает, что два или более терапевтических средства вводят субъекту вместе в смеси, одновременно в виде отдельных агентов или последовательно в виде отдельных агентов в любом порядке. Например, первое терапевтическое средство (например, описанную в настоящем документе композицию) можно вводить до введением (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 16 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства субъекту.

**[00458]** Антитела, описанные в настоящем документе, также могут быть введены в составе комбинированной терапии, т. е. в комбинации с другими терапевтическими агентами, релевантными для лечения заболевания или состояния. Соответственно, в одном варианте осуществления лекарственное средство, содержащее антитело, предназначено для комбинирования с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления другой терапевтический агент представляет собой радиофармацевтический агент (такой как хлорид радия-223), вторичные гормональные терапевтические средства (такие как абиратерон или энзалутамид) и/или химиотерапевтические средства (доцетаксел и кабазитаксел). Такое комбинированное введение может быть одновременным, раздельным или последовательным, в любом порядке. При одновременном введении агенты могут быть введены в виде одной композиции или в виде отдельных композиций, в зависимости от того, что применимо. Химиотерапевтический препарат (например, доцетаксел, карбоплатин, флударабин), абиратерон, гормональная терапия (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид,

ципротерона ацетат, кетоконазол, аминоглутетимид, абареликс, дегареликс, лейпролид, гозерелин, трипторелин, бусерелин, ARN-509), ингибитор серинкиназы или тирозинкиназы (например, ингибитор киназы PI3 SF1126,) (например, лапатиниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), TAK-700, противораковая вакцина (например, BPX-101, PEP223), вакцина на основе листерий, леналидомид, TOK-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб), TRC105, ингибитор киназы Aurora A (например, MLN8237), ингибитор протеосом (например, бортезомиб), OGX-011, радиоиммунотерапия (например, HuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевая кислота, SB939, LBH589), гидроксихлорохин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довитиниба лактат, дииндолилметан, эфавиренз, OGX-427, генистеин, IMC-3G3, бафетиниб, CP-675,206, лучевая терапия, хирургическое вмешательство или их комбинации.

**[00459]** В одном варианте осуществления предлагается способ лечения расстройства у субъекта с вовлечением клеток, экспрессирующих BCMA, причем способ включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела или фрагмента, например биспецифического антитела к BCMA x CD3, описанного в настоящем документе, и проведение лучевой терапии. В одном варианте осуществления предлагается способ лечения или предотвращения рака, причем способ включает введение нуждающемуся в таком лечении субъекту терапевтически эффективного количества биспецифического антитела или фрагмента, например антитела к BCMA x CD3, описанного в настоящем документе, и проведение лучевой терапии. Предложена лучевая терапия, которая может включать облучение или соответствующее введение радиофармацевтических препаратов пациенту. Источник излучения может быть либо внешним, либо внутренним по отношению к получающему лечение пациенту (радиотерапия может, например, представлять собой дистанционную лучевую терапию (EBRT) или брахитерапию (BT)). Радиоактивные элементы, которые можно применять на практике для таких способов, включают, например, радий, цезий-137, иридий-192, америций-241, золото-198, кобальт-57, медь-67, технеций-99, йод-123, йод-131 и индий-111.

**[00460]** Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с вакциной. Примерами вакцин являются иммуногенные агенты, такие как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки,

эпитопы антигена, пептиды и молекулы углеводов), опухолевые антигены, доставляемые пациенту посредством генной терапии, клеток и трансфицированные генами клетки, кодирующие стимулирующие иммунитет цитокины. Примеры вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF, вакцины на основе ДНК, вакцины на основе листерий, вакцины и вакцины на основе вирусной трансдукции, пептиды или антигены предстательной железы (например, PSMA, STEAP1, PSCA), противораковую вакцину сипулейцел-Т или пептиды антигенов рака легкого. Противораковая вакцина может быть профилактической или терапевтической.

**[00461]** Были разработаны многие экспериментальные стратегии вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60–62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; см. также Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023–3043 in DeVita, V. *et al.* (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). В одной из этих стратегий вакцину готовят с применением аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Как показано, эти клеточные вакцины наиболее эффективны, когда опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии GM-CSF. Было показано, что GM-CSF является мощным активатором презентации антигена для противоопухолевой вакцинации (Dranoff *et al.*, (1993) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 90: 3539–43).

**[00462]** Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с одним или набором рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессированных в или на опухоли, чтобы вызвать иммунный ответ на эти белки. Иммунная система обычно принимает эти белки как аутоантигены и поэтому толерантна к ним. Опухолевый антиген может также включать белок теломеразы, который требуется для синтеза теломер хромосом и который экспрессирован при более чем 85% видов рака у человека, но лишь в ограниченном числе соматических тканей (Kim *et al.*, (1994) Science 266: 2011-2013). Опухолевые антигены могут также представлять собой «неоантигены», экспрессированные в или на раковых клетках в результате соматических мутаций, которые изменяют последовательность белка или создают слитные белки из двух неродственных последовательностей (например, bcr-abl

в хромосоме Philadelphia), или идиотип из В-клеточных опухолей. Опухолевые антигены могут представлять собой антигенные эпитопы простатспецифического антигена (ПСА), мезотелина, простатспецифического мембранного антигена (PSMA), синовиальной саркомы X2 (SSX2), NKX3.1, простатической кислой фосфатазы (PAP) или рецепторов эпидермального фактора роста или пептиды, специфические для вариантов EGFR, такие как известный EGFRvIII, сверхэкспрессированный на опухолевых клетках.

**[00463]** Другие противоопухолевые вакцины могут включать белки из вирусов, участвующих в раковых заболеваниях человека, таких как вирусы папилломы человека (ВПЧ), вирусы гепатита (ВГВ и ВГС), вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV) и вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ). Другую форму специфических опухолевых антигенов, которые могут применяться в комбинации с антителами, описанными в настоящем документе, представляют собой очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные из самой опухолевой ткани. HSP содержат фрагменты белков из опухолевых клеток и проявляют высокую эффективность при доставке в антигенпрезентирующие клетки для возбуждения иммунитета против опухоли (Suot and Srivastava (1995) Science 269:1585–1588; Tamura *et al.*, (1997) Science 278:117–120).

**[00464]** Дендритные клетки (DC) являются мощными антигенпрезентирующими клетками, которые могут применяться для праймирования антигенспецифических ответов. DC могут быть получены *ex vivo* и загружены различными белковыми и пептидными антигенами, а также экстрактами опухолевых клеток (Nestle *et al.,* (1998) Nature Medicine 4: 328–332). DC также могут быть трансформированы генетическими средствами для экспрессии этих опухолевых антигенов. DC также сливали непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler *et al.*, (2000) Nature Medicine 6:332–336). В качестве способа вакцинации иммунизацию DC можно эффективно объединять с антителами, описанными в настоящем документе, для активации более мощных противоопухолевых ответов.

**[00465]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, специфически связывающие PSMA, предложенные в настоящем документе, или биспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с противоопухолевой вакциной, содержащей фрагмент пептида

простатспецифического антигена либо вектор, кодирующий фрагмент пептида простатспецифического антигена.

**[00466]** Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации со стандартной терапией рака.

**[00467]** Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации со стандартными курсами химиотерапевтического лечения рака. В этих случаях возможно уменьшение дозы вводимого химиотерапевтического агента (Mokyr *et al.*, (1998) Cancer Research 58: 5301–5304).

**[00468]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с одной или более из других молекул антител, химиотерапией, другой противораковой терапией (например, таргетной противораковой терапией или онколитическими лекарственными средствами), цитотоксическими агентами, цитокинами, хирургическими и/или радиационными процедурами.

**[00469]** Примеры цитотоксических агентов, которые могут быть введены в комбинации с антителами, описанными в настоящем документе, включают ингибиторы гормонов, антимикротубулиновые агенты, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты, ингибиторы митоза, алкилирующие агенты, антрациклины, алкалоиды барвинка, интеркалирующие агенты, агенты, способные блокировать путь сигнальной трансдукции, агенты, способствующие апоптозу, ингибиторы протеосом и облучение (например, местное или общее облучение тела).

**[00470]** Стандартные терапевтические агенты включают в себя анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), липосомы цитарабина для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (Actinomycin D, Cosmegan), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), липосомы даунорубицина цитрата для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®),

флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксицитидин), гидроксимочевина (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназа (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, имплантат полифепросан-20 с кармустином (Gliadel®), тамоксифена цитрат (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепа, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®), винорелбин (Navelbine®), ибрутиниб, идеалисиб и брентуксимаб ведотин.

**[00471]** Примеры алкилирующих агентов включают в себя производные горчичного газа, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены: горчичный урацил (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилентиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепа (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®) и стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные примеры алкилирующих агентов включают оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и мелфалан, Alkeran®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (CMM), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (CMM), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднимустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамина гидрохлорид, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепа

(также известная как тиофосфоамид, TESPA и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); и бендамустина гидрохлорид (Treanda®).

**[00472]** Примеры антрациклинов включают, например, доксорубицин (Adriamycin® и Rubex®); блеомицин (Lenoxane®); даунорубицин (даунорубицина гидрохлорид, дауномицин и рубидомицина гидрохлорид, Cerubidine®); даунорубицин липосомный (липосомы даунорубицина цитрата, DaunoXome®); митоксантрон (DHAD, Novantrone®); эпирубицин (Ellence™); идарубицин (Idamycin®, Idamycin PFS®); митомицин C (Mutamycin®); гелданамицин; гербимицин; равидомицин; и дезацетилравидомицин.

**[00473]** Примеры алкалоидов барвинка, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе, включают винорелбина тартрат (Navelbine®), винкристин (Oncovin®) и виндезин (Eldisine®); винбластин (также известный как винбластин сульфат, винкалейкеобластин и VLB, Alkaban-AQ® и Velban®); и винорелбин (Navelbine®).

**[00474]** Примерами ингибиторов протеосом, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе, отдельно или в комбинации, являются бортезомиб (Velcade®); карфилзомиб (PX-171-007, (S)-4-метил-N—((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетамидо)-4-фенилбутанамидо)-пентанамид); маризомиб (NPI-0052); иксазомиба цитрат (MFN-9708); деланзомиб (CEP-18770); и O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1 S)-2-[(2 R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамида (ONX-0912).

**[00475]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором серинкиназы или тирозинкиназы (например, ингибитором рецептора тирозинкиназы (RTK)). Примеры ингибиторов тирозинкиназы включают ингибитор пути эпидермального фактора роста (EGF) (например, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)), ингибитор пути сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (например, ингибитор рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) (например, ингибитор VEGFR-1, ингибитор VEGFR-2, ингибитор VEGFR-3)), ингибитор пути тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (например, ингибитор

рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (например, ингибитор PDGFR-β)), ингибитор RAF-1, ингибитор KIT и ингибитор RET. В некоторых вариантах осуществления вторым терапевтическим агентом является акситиниб (AG013736), бозутиниб (SKI-606), цедираниб (RECENTIN™, AZD2171), дасатиниб (SPRYCEL®, BMS-354825), эрлотиниб (TARCEVA®), гефитиниб (IRESSA®), иматиниб (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), лапатиниб (TYKERB®, TYVERB®), лестауртиниб (CEP-701), нератиниб (HKI-272), нилотиниб (TASIGNA®), семаксаниб (семаксиниб, SU5416), сунитиниб (SUTENT®, SU11248), тоцераниб (PALLADIA®), вадетаниб (ZACTIMA®, ZD6474), ваталаниб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (HERCEPTIN®), бевацизумаб (AVASTIN®), ритуксимаб (RITUXAN®), цетуксимаб (ERBITUX®), панитумумаб (VECTIBIX®), ранибизумаб (Lucentis®), нилотиниб (TASIGNA®), сорафениб (NEXAVAR®), алемтузумаб (CAMPATH®), гемтузумаб озогамицин (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиниба лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тивозаниб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, AST-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, пелитиниб (EKB-569), вадетаниб (зактима), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (линифаниб), AEE788, AP24534 (понатиниб), AV-951 (тивозаниб), акситиниб, BAY 73-4506 (регорафениб), бриваниба аланинат (BMS-582664), бриваниб (BMS-540215), цедираниб (AZD2171), CHIR-258 (довитиниб), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, мазитиниб (AB1010), MGCD-265, мотезаниба дифосфат (AMG-706), MP-470, OSI-930, пазопаниба гидрохлорид, PD173074, сорафениба тозилат (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), ваниб, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Выбранные ингибиторы тирозинкиназы выбирают из сунитиниба, эрлотиниба, гефитиниба или сорафениба. В некоторых вариантах осуществления ингибитором EGFR является биспецифическое антитело к EGFRc-Met (EM-1 мАт), содержащее тяжелую и легкую цепи с SEQ ID NO: 249, 250, 217 и 218 (US2014/0141000).

**[00476]** В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибиторами рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), включая бевацизумаб (Avastin®), акситиниб (Inlyta®); бриваниба аланинат (BMS-582664, (S)–((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-

аминопропаноат); сорафениб (Nexavar®); пазопаниб (Votrient®); сунитиниб малат (Sutent®); цедираниб (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4); Форетиниб (GSK1363089); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатиниб (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматиниб (Gleevec®); понатиниб (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозаниб (AV951, CAS 475108-18-0); регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); бриваниб (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетаниб (Caprelsa® или AZD6474); мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации PCT No WO 02/066470); довитиниб димолочная кислота (TKI258, CAS 852433-84-2); линифаниб (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантиниб (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртиниб (CAS 111358-88-4); N-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамид (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3R, 4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[(3aα,5β,6aα)октагидро-2-метилциклопента[c]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (BHG712, CAS 940310-85-0); и афлиберцепт (Eylea®).

**[00477]** Примеры ингибиторов VEGF включают в себя моноклональное антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и моноклональное антитело к VEGF A4.6.1, продуцируемое гибридомой ATCC HB 10709; рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, полученное в соответствии с Presta *et al.*, (1997) Cancer Res 57:4593–4599. В одном варианте осуществления антитело к VEGF представляет собой бевацизумаб (BV), также известный как rhuMAb VEGF или AVASTIN®. Он содержит мутированные каркасные области человеческого IgG1 и антигенсвязывающие области, определяющие комплементарность, из мышиного моноклонального антитела к hVEGF (A.4.6.1), которое блокирует связывание человеческого VEGF с его рецепторами. Бевацизумаб и другие гуманизированные антитела к VEGF дополнительно описаны в патенте США № 6 884 879. Дополнительные антитела к VEGF включают антитела серий G6 или B20 (например, G6-31, B20-4.1), как описано в международных патентных публикациях № WO2005/012359 и WO2005/044853. Дополнительные антитела см. в патентах США № 7060269, 6582959, 6703020, 6054297, WO98/45332, WO 96/30046, WO94/10202, EP

0666868B1, опубликованных заявках на патент США № US2006009360, US20050186208, US20030206899, US20030190317, US20030203409 и US20050112126; и в Popkov *et al.*, (2004) Journal of Immunological Methods 288: 149-164. Другие антитела включают антитела, которые связываются с функциональным эпитопом на VEGF человека, содержащим остатки F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K101, E103 и C104, или альтернативно содержащие остатки F17, Y21, Q22, Y25, D63, 183 и Q89.

**[00478]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором PI3K. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор дельта- и гамма-изоформ PI3K. В одном варианте осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор бета-изоформ PI3K. Примеры ингибиторов PI3K, которые можно применять, описаны, например, в WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 и двойной ингибитор PI3K (например, Novartis BEZ235).

**[00479]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором mTOR, например одним или более ингибиторами mTOR, выбранными из одного или более из рапамицина, темсиролимуса (TORISEL®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Palomid 529 (P529), PF-04691502, или PKI-587, ридафоролимуса (официально известного как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексила диметилфосфината, также известного как AP23573 и MK8669 и описанного в публикации PCT № WO 03/064383); эверолимуса (Afinitor® или RAD001); рапамицина (AY22989, Sirolimus®); симапимода (CAS 164301-51-3); эмсиролимуса, (5-{2,4-бис-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанола (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8 H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4); и N2-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ил]метокси]-бутил]-L-

аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серина (SEQ ID NO:237), внутренней соли (SF1126, CAS 936487-67-1) и XL765.

**[00480]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором BRAF, например GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 и сорафениба тозилатом (Bay 43-9006).

**[00481]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с иммуномодулирующим агентом. Нацеливание на иммунные контрольные точки, такие как белок 1 запрограммированной гибели клеток (PD1), лиганд 1 запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4), позволило достичь заслуживающего внимания эффекта при множестве видов рака посредством блокирования иммуноингибирующих сигналов и обеспечения для пациентов эффективного противоопухолевого ответа. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с антителом к PD1 (например, ниволумабом), антителом к PDL (например, MDX-1105) или антителом к CTLA4 (например, ипилимумабом). Способность агонистических антител к CD40 (называемых αCD40) или лиганда CD40 к стимулированию иммунных ответов и целевых опухолей указывает на то, что такие реагенты перспективны в качестве противораковых иммунотерапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с антителом к CD40 (например, SGN-40, CP-870,893) или антителом к CD40L (например, BG9588).

**[00482]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором MEK.

**[00483]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, которые вводят в комбинации с ингибитором MEK, применяют в лечении рака предстательной железы, меланомы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, гематологической злокачественной опухоли или почечноклеточной карциномы. В определенных

вариантах осуществления опухолевая ткань или раковая клетка имеет мутацию BRAF (например, мутацию BRAF V600 E), BRAF дикого типа, KRAS дикого типа или активирующую KRAS мутацию. Рак может находиться на ранней, промежуточной или поздней стадии. В комбинации может применяться любой ингибитор MEK, включая ARRY-142886, G02442104 (также известный как GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (также известный как AZD-6244 или селуметиниб), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (метанон, [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]фенил][3-гидрокси-3-(25)-2-пиперидинил-1-азетидинил]-), G-38963, G02443714 (также известный как AS703206), или их фармацевтически приемлемая соль или сольват. Дополнительные примеры ингибиторов MEK описаны в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983.

**[00484]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с ингибитором JAK2, например, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (тасоцитиниб).

**[00485]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с паклитакселом или агентом паклитаксела, например с TAXOL®, со связанным с белком паклитакселом (например, ABRAXANE®). Примеры агентов паклитаксела включают в себя наночастицы связанного с альбумином паклитаксела (ABRAXANE, продается компанией Abraxis Bioscience), связанный с докозагексаеновой кислотой паклитаксел (ДГК-паклитаксел, Taxoprexin, продается компанией Protarga), связанный с полиглутаматом паклитаксел (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглумекс, CT-2103, XYOTAX, продается компанией Cell Therapeutic), активируемое опухолью пролекарство (TAP), ANG105 (Angiopep-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела, продается компанией ImmunoGen), паклитаксел-EC-1 (паклитаксел, связанный с erbB2-распознающим пептидом EC-1; см. Li *et al.*, Biopolymers (2007) 87:225–230) и конъюгированный с глюкозой паклитаксел (например, 2′-паклитаксел метил-2-глюкопиранозилсукцинат, см. Liu *et al.*, (2007) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17:617–620).

**[00486]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитела, предложенные в настоящем документе, вводят в комбинации с клеточной

иммунотерапией (например, Provenge (например, Sipuleucel)) и необязательно в комбинации с циклофосфамидом.

**[00487]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе для лечения рака, включают химиотерапевтический агент (например, доцетаксел, карбоплатин, флударабин), абиратерон, гормональную терапию (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, ципротерона ацетат, кетоконазол, аминоглутетимид, абареликс, дегареликс, лейпролид, гозерелин, трипторелин, бусерелин), ингибитор тирозинкиназы (например, двойной ингибитор киназы (например, лапатиниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб), ингибитор VEGF (например, бевацизумаб), TAK-700, противораковую вакцину (например, BPX-101, PEP223), леналидомид, TOK-001, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутумумаб), TRC105, ингибитор киназы Aurora A (например, MLN8237), ингибитор протеосом (например, бортезомиб), OGX-011, радиоиммунотерапию (например, HuJ591-GS), ингибитор HDAC (например, вальпроевую кислоту, SB939, LBH589), гидроксихлорохин, ингибитор mTOR (например, эверолимус), довитиниба лактат, дииндолилметан, эфавиренз, OGX-427, генистеин, IMC-3G3, бафетиниб, CP-675,206, ARN-509, лучевую терапию, хирургическое вмешательство или их комбинацию.

**[00488]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе для лечения рака, включают химиотерапевтический агент, например, паклитаксел или агент паклитаксела (например, композицию паклитаксела, такую как TAXOL, стабилизированную альбумином композицию наночастиц паклитаксела (например, ABRAXANE) или липосомную композицию паклитаксела); гемцитабин (например, гемцитабин отдельно или в комбинации с AXP107-11); другие химиотерапевтические агенты, такие как оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, рубитекан, эпирубицина гидрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (например, TAXOTERE), митомицин C, ифосфамид; интерферон; ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб, нимотузумаб)); ингибитор рецептора HER2/neu (например, трастузумаб); двойной ингибитор киназы (например, бозутиниб, саракатиниб, лапатиниб, вандетаниб); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, XL184, пазопаниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, AV-951, бриваниб); радиоиммунотерапию (например, XR303); противораковую

вакцину (например, GVAX, пептид сурвивин); ингибитор ЦОГ-2 (например, целекоксиб); ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479, MK-0646); ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус); ингибитор IL-6 (например, CNTO 328); ингибитор циклинзависимой киназы (например, P276-00, UCN-01); соединение, направленное на изменение энергетического метаболизма (AEMD) (например, CPI-613); ингибитор HDAC (например, вориностат); агонист рецептора 2 к TRAIL (TR-2) (например, конатумумаб); ингибитор MEK (например, AS703026, селуметиниб, GSK1120212); двойной ингибитор киназы Raf/MEK (например, RO5126766); ингибитор сигнальной системы Notch (например, MK0752); слитный белок моноклональное антитело-антитело (например, L19IL2); куркумин; ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); rIL-2; денилейкин дифтитокс; ингибитор топоизомеразы 1 (например, иринотекан, PEP02); статин (например, симвастатин); ингибитор фактора VIIa (например, PCI-27483); ингибитор AKT (например, RX-0201); активируемое гипоксией пролекарство (например, TH-302); метформина гидрохлорид, ингибитор гамма-секретазы (например, R04929097); ингибитор рибонуклеотидредуктазы (например, 3-AP); иммунотоксин (например, HuC242-DM4); ингибитор PARP (например, KU-0059436, велипариб); ингибитор CTLA-4 (например, CP-675,206, ипилимумаб); терапия AdV-tk; ингибитор протеосом (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052); тиазолидиндион (например, пиоглитазон); NPC-1C; ингибитор киназы Aurora (например, R763/AS703569), ингибитор CTGF (например, FG-3019); siG12D LODER; и лучевую терапию (например, томотерапию, стереотаксическую лучевую терапию, протонную терапию), хирургическое вмешательство и их комбинацию. В определенных вариантах осуществления с антителами, предложенными в настоящем документе, может применяться комбинация паклитаксела или агента паклитаксела с гемцитабином.

**[00489]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе, для лечения мелкоклеточного рака легкого, включают химиотерапевтический агент, например этопозид, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, иринотекан, топотекан, гемцитабин, липосомный SN-38, бендамустин, темозоломид, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб, панитумумаб)); мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб); ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, вандетаниб); противораковую

вакцину (например, GVAX); ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия, ABT-263); ингибитор протеосом (например, бортезомиб (Velcade), NPI-0052), паклитаксел или агент паклитаксела; доцетаксел; ингибитор рецептора IGF-1 (например, AMG 479); ингибитор HGF/SF (например, AMG 102, MK-0646); хлорохин; ингибитор киназы Aurora (например, MLN8237); радиоиммунотерапию (например, TF2); ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090); ингибитор mTOR (например, эверолимус); биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110); ингибитор CK-2 (например, CX-4945); ингибитор HDAC (например, белиностат); антагонист SMO (например, BMS 833923); пептидную противораковую вакцину и лучевую терапию (например, лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевую терапию в режиме гипофракционирования, радиотерапию с контролем гипоксии), хирургическое вмешательство и их комбинации.

**[00490]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе для лечения немелкоклеточного рака легкого, включают химиотерапевтический агент (например, винорелбин, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрия, этопозид, гемцитабин, карбоплатин, липосомный SN-38, TLK286, темозоломид, топотекан, пеметрексед динатрия, азацитидин, иринотекан, тегафур-гимерацил-отерацил калия, сапацитабин); ингибитор тирозинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб, панитумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, нимотузумаб, RO5083945), ингибитор MET (например, PF-02341066, ARQ197), ингибитор киназы PI3K (например, XL147, GDC-0941), двойной ингибитор киназы Raf/MEK (например, RO5126766), двойной ингибитор киназы PI3K/mTOR (например, XL765), ингибитор SRC (например, дазатиниб), двойной ингибитор (например, BIBW2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиниб, MEHD7945A, линифаниб), мультикиназный ингибитор (например, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, AMG706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), ингибитор VEGF (например, эндостар, эндостатин, бевацизумаб, цедираниб, BIBF1120, акситиниб, тивозаниб, AZD2171), противораковую вакцину (например, липосомную вакцину BLP25, GVAX, рекомбинантную ДНК и аденовирус, экспрессирующий белок L523S), ингибитор Bcl-2 (например, облимерсен натрия), ингибитор протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, NPI-0052, MLN9708), паклитаксел или агент паклитаксела, доцетаксел, ингибитор рецептора IGF-1 (например, циксутомумаб, MK-0646, OSI906, CP-751871, BIIB022),

гидроксихлорохин, ингибитор HSP90 (например, танеспимицин, STA-9090, AUY922, XL888), ингибитор mTOR (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус), биспецифическое антитело к Ep-CAM/CD3 (например, MT110), ингибитор CK-2 (например, CX-4945), ингибитор HDAC (например, MS 275, LBH589, вориностат, вальпроевая кислота, FR901228), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), ретиноид (например, бексаротен, третиноин), конъюгат антитела и лекарственного средства (например, SGN-15), бисфосфонат (например, золедроновая кислота), противораковая вакцина (например, белагенпуматуцел-L), низкомолекулярный гепарин (LMWH) (например, тинзапарин, эноксапарин), GSK1572932A, мелатонин, талактоферрин, димесна, ингибитор топоизомеразы (например, амрубицин, этопозид, каренитецин), нелфинавир, циленгитид, ингибитор ErbB3 (например, MM-121, U3-1287), ингибитор сурвивина (например, YM155, LY2181308), эрибулина мезилат, ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), пегфилграстим, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI6727), агонист рецептора 2 к TRAIL (TR-2) (например, CS-1008), конъюгат пептида CNGRC (SEQ ID NO:225) с TNF-альфа, дихлорацетат (DCA), ингибитор HGF (например, SCH900105), SAR240550, агонист PPAR-гамма (например, CS-7017), ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097), эпигенетическую терапию (например, 5-азацитидин), нитроглицерин, ингибитор MEK (например, AZD6244), ингибитор циклинзависимой киназы (например, UCN-01), холестерин-Fus1, антитубулиновый агент (например, E7389), ингибитор фарнезил-OH-трансферазы (например, лонафарниб), иммунотоксин (например, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, разрушающий сосуды агент (например, AVE8062), ингибитор PD-L1 (например, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD521873, ингибитор MEK (например, GSK1120212), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор кинезина-веретена деления (например, 4SC-205), средство для нацеливания на теломеру (например, KML-001), ингибитор пути P70 (например, LY2584702), ингибитор AKT (например, MK-2206), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор сигнальной системы Notch (например, OMP-21M18), биспецифическое антитело к EGFR/c-Met EM-1, как описано в US2014/0141000 A1, лучевую терапию, хирургическое вмешательство и их комбинации.

**[00491]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе для лечения рака яичника, включают химиотерапевтический агент (например, паклитаксел или агент

паклитаксела; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабин; доксорубицин; топотекан; цисплатин; иринотекан, TLK286, ифосфамид, олапариб, оксалиплатин, мелфалан, пеметрексед динатрий, SJG-136, циклофосфамид, этопозид, децитабин); антагонист грелина (например, AEZS-130), иммунотерапию (например, APC8024, o, OPT-821), ингибитор тиразинкиназы (например, ингибитор EGFR (например, эрлотиниб), двойной ингибитор (например, E7080), мультикиназный ингибитор (например, AZD0530, JI-101, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб), ON 01910.Na, ингибитор VEGF (например, бевацизумаб, BIBF 1120, цедираниб, AZD2171), ингибитор PDGFR (например, IMC-3G3), паклитаксел, ингибитор топоизомеразы (например, каренитецин, иринотекан), ингибитор HDAC (например, вальпроат, вориностат), ингибитор рецептора фолиевой кислоты (например, фарлетузумаб), ингибитор ангиопоэтина (например, AMG 386), аналог эпотилона (например, иксабепилон), ингибитор протеасом (например, карфилзомиб), ингибитор рецептора IGF-1 (например, OSI 906, AMG 479), ингибитор PARP (например, велипариб, AG014699, инипариб, MK-4827), ингибитор киназы Aurora (например, MLN8237, ENMD-2076), ингибитор ангиогенеза (например, леналидомид), ингибитор DHFR (например, пралатрексат), радиоиммунотерапевтический агент (например, Hu3S193), статин (например, ловастатин), ингибитор топоизомеразы 1 (например, NKTR-102), противораковую вакцину (например, вакцину на основе синтетических длинных пептидов p53, аутологичную вакцину OC-DC), ингибитор mTOR (например, темсиролимус, эверолимус), ингибитор BCR/ABL (например, иматиниб), антагонист рецептора ET-A (например, ZD4054), агонист рецептора 2 к TRAIL (TR-2) (например, CS-1008), ингибитор HGF/SF (например, AMG 102), EGEN-001, ингибитор Polo-подобной киназы 1 (например, BI 6727), ингибитор гамма-секретазы (например, RO4929097), ингибитор Wee-1 (например, MK-1775), антитубулиновый агент (например, винорелбин, E7389), иммунотоксин (например, денилейкин дифтитокс), SB-485232, разрушающий сосуды агент (например, AVE8062), ингибитор интегрина (например, EMD 525797), ингибитор кинезина-веретена деления (например, 4SC-205), ревлимид, ингибитор HER2 (например, MGAH22), ингибитор ErrB3 (например, MM-121), лучевую терапию и их комбинации.

**[00492]** Примеры терапевтических агентов, которые могут применяться в комбинации с антителами, предложенными в настоящем документе для лечения рака почки, например почечноклеточной карциномы (RCC) или метастатической RCC, включают

основанную на иммунной системе стратегию (например, интерлейкин-2 или интерферон-α), таргетный агент (например, ингибитор VEGF, такой как моноклональное антитело к VEGF, например бевацизумаб (Rini *et al.*, (2010) J Clin Oncol 28(13): 2137–2143)); ингибитор тирозинкиназы VEGF, такой как сунитиниб, сорафениб, акситиниб и пазопаниб (обзор в Pal *et al.*, (2014) Clin Advances in Hematology & Oncology 12(2): 90–99); ингибитор РНКи или ингибитор нижележащего медиатора сигнального пути VEGF, например, ингибитор мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающего, например эверолимус и темсиролимус (Hudes *et al.*, (2007) N Engl J Med 356(22):2271–2281, Motzer *et al.*, (2008) Lancet 372: 449–456).

**[00493]** Термин «иммуноконъюгат» означает антитело, предложенное в настоящем документе, конъюгированное с одной или более гетерологичными молекулами. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой иммуноконъюгат. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой иммуноконъюгат. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00494]** В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с одним или более цитотоксическими агентами. Примеры таких цитотоксических агентов включают химиотерапевтические агенты или лекарственные средства, ингибирующие рост агенты, токсины (например, белковые токсины, ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, или их фрагменты) и радиоактивные изотопы.

**[00495]** В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат является конъюгатом антитела с лекарственным средством (ADC), в котором антитело, предложенное в настоящем документе, конъюгировано с одним или более лекарственными средствами. В других вариантах осуществления антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой ADC. В других вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, представляет собой ADC. В определенных вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе. Примеры

лекарственных средств включают майтанзиноид (см., например, патент США № 5,208,020, 5,416,06); ауристатин, например функциональные группы DE и DF лекарственного средства монометилауристатин (MMAE и MMAF) (см., например, патенты США № 5,635,483, 5,780,588 и 7,498,298), доластатин, калихеамицин или их производные (см., например, патенты США № 5,712,374, 5,714,586, 5,739, 116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001 и 5,877,296; Hinman *et al.*, (1993) Cancer Res 53:3336–3342; и Lode *et al.*,(1998) Cancer Res 58:2925–2928); антрациклин, такой как дауномицин или доксорубицин (см., например, Kratz *et al.*, (2006) Current Med. Chem 13:477–523; Jeffrey *et al.*, (2006) Bioorganic & Med Chem Letters 16:358–362; Torgov *et al.*, (2005) Bioconj Chem 16:717–721; Nagy *et al.*, (2000) Proc Natl Acad Sci USA 97:829–834; Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12: 1529–1532 (2002); King *et al.*, (2002) J Med Chem 45:4336–4343; и патент США № 6,630,579), метотрексат, виндезин, таксан, такой как доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел, тезетаксел и ортатаксел.

**[00496]** В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат содержит антитело, описанное в настоящем документе, конъюгированное ферментативно активным токсином или его фрагментом, таким как цепь А дифтерийного токсина, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, цепь А экзотоксина (из *Pseudomonas aeruginosa*), цепь А рицина, цепь А абрина, цепь А модексина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, диантиновые белки, белки *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор *Momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор *Sapaonaria officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены.

**[00497]** В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, антитело конъюгировано с радиоактивным атомом с образованием радиоконъюгата. Для получения радиоконъюгатов существуют разнообразные радиоактивные изотопы. К примерам относятся At211, 1131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 и радиоактивные изотопы Lu. При использовании радиоконъюгата для детекции он может содержать радиоактивный атом для сцинтиграфических исследований, например $^{99m}$Tc или $^{123}$I, или спиновую метку для визуализации с использованием ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (также называемой магнитно-резонансной томографией, МРТ), такую как, опять же, йод-123, йод-131, индий-11, фтор-19, углерод-13, азот-15, кислород-17, гадолиний, марганец или железо.

**[00498]** Конъюгаты антител, описанных в настоящем документе, и цитотоксического агента могут быть получены с использованием различных бифункциональных агентов, связывающих белки, таких как N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат (SPDP), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC), иминотиолан (IT), бифункциональные производные имидоэфиров (таких как диметиладипимидат HQ), активных сложных эфиров (таких как дисукцинимидилсуберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидные соединения (такие как бис-(п-азидобензоил)гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)-этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол-2,6-диизоцианат) и бис-активные соединения фтора (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол). Например, иммунотоксин рицин можно получать так, как описано в Vitetta *et al.*, (1987) Science 238: 1098. Меченный углеродом-14 l-изотиоцианатобензил-3-метилдиэтилентриаминпентауксусная кислота (MX-DTPA) является примером хелатирующего агента для конъюгации радионуклида с антителом. См., например, W094/11026. Линкер может представлять собой «расщепляемый линкер», способствующий высвобождению цитотоксического лекарственного средства в клетке. Например, могут применяться кислотонеустойчивый линкер, чувствительный к пептидазе линкер, фотолабильный линкер, диметиловый линкер или содержащий дисульфид линкер (Chari *et al.*, (1992) Cancer Res 52: 127–131; патент США № 5,208,020).

**[00499]** Иммуноконъюгаты или ADC можно получать с поперечно-сшивающими реагентами, такими как BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, сульфо-EMCS, сульфо-GMBS, сульфо-KMUS, сульфо-MBS, сульфо-SIAB, сульфо-SMCC, сульфо- SMPB и SVSB (сукцинимидил-(4-винилсульфон)бензоат), которые имеются в продаже (например, от Pierce Biotechnology, Inc., г. Рокфорд, штат Иллинойс, США).

**[00500]** В одном варианте осуществления предложен иммуноконъюгат, содержащий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе, связанное с терапевтическим агентом или агентом для визуализации. В другом варианте осуществления предложен иммуноконъюгат, содержащий антитело к CD3, предложенное в настоящем документе, для терапевтического агента или агента для визуализации. В одном варианте осуществления предложен иммуноконъюгат, содержащий биспецифическое антитело к

PSMA/CD3, предложенное в настоящем документе, связанное с терапевтическим агентом или агентом для визуализации.

**[00501]** Антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, также могут применяться как агенты для обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA. Таким образом, в качестве других способов предложен способ обнаружения клетки, экспрессирующей PSMA, включающий приведение клетки в контакт с предложенным в настоящем документе антителом к PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом ИФА. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом анализа FACS. Также предложены наборы, содержащие предложенное в настоящем документе антитело к PSMA и инструкции по применению.

***Способы обогащения и выявления***

**[00502]** В одном аспекте антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяются как агенты для обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA. Таким образом, в качестве других способов предложен способ обнаружения клетки, экспрессирующей PSMA, включающий приведение клетки в контакт с предложенным в настоящем документе антителом к PSMA. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом ИФА. В определенных вариантах осуществления обнаружение проводят методом анализа FACS.

**[00503]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе диагностики прогрессирования рака, экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе диагностики прогрессирования рака, экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе диагностики регрессии рака, экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе диагностики стабильности рака, экспрессирующего PSMA.

**[00504]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе отслеживания прогрессирования рака,

экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе отслеживания прогрессирования рака, экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе отслеживания регрессии рака, экспрессирующего PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе отслеживания стабильности рака, экспрессирующего PSMA.

**[00505]** В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе определения того, следует ли лечить пациента от рака. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе определения того, страдает ли субъект раком, экспрессирующим PSMA. В некоторых вариантах осуществления антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, применяют в способе определения того, является ли субъект пригодным для лечения с помощью PSMA-специфической противораковой терапии. В определенных вариантах осуществления PSMA-специфическая противораковая терапия представляет собой антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В других вариантах осуществления PSMA-специфическая противораковая терапия мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления PSMA-специфическая противораковая терапия представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе.

**[00506]** В одном аспекте предложен способ обнаружения PSMA в образце, включающий получение образца, приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе, и обнаружение в образце антитела, связанного с PSMA.

**[00507]** В другом аспекте предложен способ обнаружения PSMA и CD3 в образце, включающий получение образца, приведение образца в контакт с биспецифическим антителом, содержащим первый домен, специфически связывающий PSMA, и второй домен, специфически связывающий CD3, предложенные в настоящем документе, и обнаружение в образце антитела, связанного с PSMA и CD3.

**[00508]** В некоторых вариантах осуществления образец может быть получен из мочи, крови, сыворотки крови, плазмы крови, слюны, асцитной жидкости, циркулирующих

клеток, циркулирующих опухолевых клеток, клеток, не связанных с тканями (т. е. свободных клеток), тканей (например, хирургически резецированной опухолевой ткани, материалов биопсии, включая полученные с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии), гистологических препаратов и т. п.

**[00509]** Антитела, описанные в настоящем документе, связанные с PSMA или PSMA и CD3, могут быть обнаружены известными способами. Примеры способов включают прямое мечение антител с применением флуоресцентных или хемилюминесцентных меток или радиоактивных меток или присоединение к антителам, предложенным в настоящем документе, легко обнаруживаемой функциональной группы, такой как биотин, ферменты или эпитопные метки. Примерами меток и функциональных групп являются рутений, 111In-DOTA, 111In-диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTPA), пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и бета-галактозидаза, полигистидин (HIS-метка), акридиновые красители, цианиновые красители, флуороновые красители, оксазиновые красители, фенантридиновые красители, родаминовые красители и красители Alexafluor®.

**[00510]** Антитела, предложенные в настоящем документе, могут применяться в разнообразных анализах для обнаружения в образце PSMA или PSMA и CD3. Примерами анализов являются анализ методом вестерн-блоттинга, радиоиммунологический анализ, поверхностный плазмонный резонанс, иммунопреципитация, равновесный диализ, иммунодиффузия, электрохемилюминесцентный (ECL) иммуноанализ, иммуногистохимический анализ, сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS) или твердофазный ИФА.

**[00511]** Антитела к PSMA или мультиспецифические антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут применяться для селективного обогащения, выделения, отделения, очистки, сортировки, отбора, захвата или обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA. Антитела к PSMA или мультиспецифические антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут применяться в биспецифическом формате, например содержащем первый антигенсвязывающий домен, который специфически связывает PSMA, и второй антигенсвязывающий домен, который специфически связывает вторую мишень. В некоторых вариантах осуществления вторая мишень представляет собой CD3. В других вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут

применяться в формате, который дополнительно содержит третий антигенсвязывающий домен, который специфически связывает третий антиген (например, в виде триспецифического антитела). В других вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMA, предложенные в настоящем документе, могут применяться в формате, дополнительно содержащем четвертый антигенсвязывающий домен, который специфически связывает четвертый антиген (например, в виде квадроспецифического антитела).

**[00512]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обогащение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и выделение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отделение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и очистку клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и сортировку клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отбор клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и захват клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: получение образца, содержащего клетки, экспрессирующие PSMA; приведение образца в контакт с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA.

**[00513]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обогащение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и выделение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отделение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и очистку клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и сортировку клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отбор клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и захват клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих PSMA, связанных с антителом к PSMA.

**[00514]** В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обогащения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обогащение клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ выделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и выделение клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отделения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отделение клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ очистки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и очистку клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ сортировки клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и сортировку клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ отбора клеток, экспрессирующих PSMA, включающий:

приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и отбор клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ захвата клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и захват клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA. В одном аспекте в настоящем документе предложен способ обнаружения клеток, экспрессирующих PSMA, включающий: приведение в контакт клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA, предложенным в настоящем документе; и обнаружение клеток, экспрессирующих PSMA, за счет связывания клеток, экспрессирующих PSMA, с антителом к PSMA.

**[00515]** В определенных вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, представляет собой клетку предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, находится в популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, находится в популяции клеток предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, находится в популяции раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде популяции клеток предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде популяции раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде образца, содержащего популяцию клеток. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде образца, содержащего популяцию клеток предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления способов клетка, экспрессирующая PSMA, предложена в виде образца, содержащего популяцию раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец крови. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец ткани. В некоторых вариантах осуществления способов образец представляет собой образец культуры ткани.

**[00516]** Обогащение, выделение, отделение, очистку, сортировку, отбор, захват или обнаружение или любое их сочетание можно проводить с использованием известных технологий, таких как частицы, микрофлюидика, твердая подложка, колонки и т. п. Например, клетки с PSMA могут быть отделены или визуализированы с использованием известных способов, когда они связаны с антителами к PSMA, предложенными в настоящем документе.

**[00517]** В некоторых вариантах осуществления способов антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к PSMA представляет собой биспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к PSMA представляет собой триспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способов антитело к PSMA представляет собой квадроспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления антитело к PSMA специфически связывается с PSMA. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, и (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со второй мишенью, (c) третий связывающий домен, который связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который связывается с четвертой мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью, и (c) третий связывающий домен,

который специфически связывается с третьей мишенью. В одном варианте осуществления мультиспецифическое антитело к PSMA содержит: (a) первый связывающий домен, который специфически связывает PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со второй мишенью, (c) третий связывающий домен, который специфически связывается с третьей мишенью, и (d) четвертый связывающий домен, который специфически связывается с четвертой мишенью.

**[00518]** В некоторых вариантах осуществления способов антитело к PSMA представляет собой мультиспецифическое антитело к PSMA, причем вторая мишень представляет собой CD3.

**[00519]** В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывает PSMA. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывается с PSMA *Pan troglodytes* (шимпанзе). В других вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывается с PSMA *Macaca fascicularis* (яванского макака, макака, макака-крабоеда). В других вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывается с и/или PSMA человека. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывается с PSMA *Pan troglodytes*, *Macaca fascicularis* и человека. В конкретных вариантах осуществления первый связывающий домен мультиспецифического антитела к PSMA специфически связывается как с PSMA яванского макака, так и с PSMA человека.

**[00520]** В конкретных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, в способе используется мультимаркерное обнаружение. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении применяется мультиспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении применяется биспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении применяется триспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе. В

некоторых вариантах осуществления в мультимаркерном обнаружении применяется квадроспецифическое антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе.

**[00521]** В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в данном документе, способы включены в качестве стадий диагностического метода. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, способы включены в качестве стадий способа количественного определения Т-клеток, экспрессирующих PSMA.

**[00522]** В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, способ дополнительно включает размножение обогащенных, выделенных, отделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих PSMA. В определенных вариантах осуществления размножение осуществляют *in vitro*. В определенных вариантах осуществления размножение осуществляют *in vivo*. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, способ дополнительно включает выращивание обогащенных, выделенных, отделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих PSMA. В определенных вариантах осуществления выращивание осуществляют *in vitro*. В определенных вариантах осуществления выращивание осуществляют *in vivo*. В определенных вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, способ дополнительно включает количественную оценку обогащенных, выделенных, отделенных, очищенных, отсортированных, отобранных, захваченных или обнаруженных клеток, экспрессирующих PSMA.

***Наборы***

**[00523]** Также предложены наборы, содержащие предложенное в настоящем документе антитело к PSMA и инструкции по применению.

**[00524]** Описанные наборы могут применяться для осуществления способов применения антител, специфических к PSMA, или антигенсвязывающих фрагментов, предложенных в настоящем документе, или других способов, известных специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления описанные наборы могут включать антитела или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, и реагенты, предназначенные для применения при обнаружении в

биологическом образце PSMA. Соответственно, описанные наборы могут включать одно или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе, и сосуд для хранения антитела или фрагмента, когда они не используются, инструкции по применению антитела или фрагмента, антитело или фрагмент, иммобилизованные на твердой подложке, и/или меченные детектируемой меткой формы антитела или фрагмента, как описано в настоящем документе.

**[00525]** В одном варианте осуществления предложен набор, включающий антитело к PSMA, предложенное в настоящем документе.

**[00526]** В другом варианте осуществления предложен набор, содержащий биспецифическое антитело к PSMAxCD3, которое содержит первый домен, специфически связывающий PSMA, и второй домен, специфически связывающий CD3, предложенные в настоящем документе.

**[00527]** Набор может применяться для терапевтических целей и как диагностические наборы. Набор может применяться для обнаружения в биологическом образце наличия PSMA, CD3 или PSMA и CD3.

**[00528]** В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело, описанное в настоящем документе, и реактивы для обнаружения антитела. Набор может дополнительно включать один или более других элементов, включая: инструкцию по применению; другие реагенты, например метку, терапевтический агент или агент, используемый для хелатирования или иного сочетания, антитело к метке или терапевтический агент, или радиозащитную композицию; устройства или другие материалы для подготовки антитела к введению; фармацевтически приемлемые носители и устройства или другие материалы для введения пациенту.

**[00529]** В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело, предложенное в настоящем документе, в контейнере и инструкцию по применению набора.

**[00530]** В некоторых вариантах осуществления антитело в наборе является меченым.

## ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[00531]** В настоящем изобретении предложены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления:

1. Изолированное антитело, которое связывается с PSMA, содержащее:

(1) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32;

(2) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66;

(3) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(4) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(5) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с

SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(6) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(7) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(8) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(9) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(10) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(11) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372;

(12) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406;

(13) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(14) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(15) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(16) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542;

(17) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576;

(18) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(19) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(20) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678;

(21) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(22) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746;

(23) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780; или

(24) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814.

2. Изолированное антитело по варианту осуществления 1, в котором аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с
(i) системой нумерации по Кабату;
(ii) системой нумерации по Чотиа;
(iii) системой нумерации AbM;
(iv) системой нумерации Contact;
(v) системой нумерации IMGT или их комбинацией.

3. Изолированное антитело по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, дополнительно содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31, 99, 167, 235, 303, 371, 405, 439, 473, 507, 541, 575, 643, 677, 711, 779 или 813, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 32, 66, 100, 134, 236, 270, 372, 406, 474, 508, 542, 576, 678, 746, 780 или 814.

4. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–3, дополнительно содержащее тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33, 101, 169, 237, 305, 373, 407 или 441, и легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере

80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

5. Изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее

a. (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

b. (ii) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 205, 206 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 242, 209 и 244 соответственно;

c. (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270; или

d. (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272.

6. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–5, которое представляет собой гуманизированное антитело.

7. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–6, которое представляет собой человеческое антитело.

8. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–7, в котором связывающий домен, который связывается с PSMA, представляет собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, F (ab')2, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

9. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–8, которое представляет собой антитело IgG.

10. Изолированное антитело по варианту осуществления 9, в котором антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

11. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–10, содержащее легкую каппа-цепь.

12. Изолированное антитело из вариантов осуществления 1–10, содержащее легкую лямбда-цепь.

13. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–12, которое представляет собой моноклональное антитело.

14. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–13, связывающее антиген PSMA.

15. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–14, связывающее эпитоп PSMA.

16. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–15, специфически связывающееся с PSMA.

17. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–16, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для антигена PSMA.

18. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–16, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для эпитопа PSMA.

19. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–18, в котором PSMA находится на поверхности клетки.

20. Изолированное антитело по варианту осуществления 19, причем клетка представляет собой клетку предстательной железы.

21. Изолированное антитело по варианту осуществления 19, причем клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы.

22. Изолированное антитело по варианту осуществления 19, причем клетка представляет собой клетку почки.

23. Изолированное антитело по варианту осуществления 19, причем клетка представляет собой раковую клетку почки.

24. Изолированное антитело по варианту осуществления 23, причем рак почки представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

25. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–24, являющееся мультивалентным.

26. Изолированное антитело по варианту осуществления 25, способное связывать по меньшей мере три антигена.

27. Изолированное антитело по варианту осуществления 25, способное связывать по меньшей мере четыре антигена.

28. Изолированное антитело по варианту осуществления 25, способное связывать по меньшей мере пять антигенов.

29. Изолированное антитело по любому из вариантов осуществления 1–28, которое представляет собой мультиспецифическое антитело.

30. Изолированное антитело по варианту осуществления 29, которое представляет собой биспецифическое антитело.

31. Изолированное антитело по варианту осуществления 29, которое представляет собой триспецифическое антитело.

32. Изолированное антитело по варианту осуществления 29, которое представляет собой квадроспецифическое антитело.

33. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из вариантов осуществления 1–32.

34. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 33.

35. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 34.

36. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 34 и упаковку для него.

37. Набор, содержащий антитело по любому из вариантов осуществления 1–32 и упаковку для него.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из вариантов осуществления 1–32 и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 38, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

40. Изолированное мультиспецифическое антитело, содержащее:

(a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, причем первый связывающий домен содержит:

(1) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO:31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32;

(2) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66;

(3) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(4) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(5) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH

соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(6) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(7) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(8) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(9) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(10) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(11) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372;

(12) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406;

(13) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(14) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH

соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(15) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(16) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542;

(17) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576;

(18) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(19) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(20) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678;

(21) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(22) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746;

(23) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH

соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780; или

(24) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814; и

(b) второй связывающий домен, который связывается с CD3, при этом второй связывающий домен содержит:

(1) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1505; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1464;

(2) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 916;

(3) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 984;

(4) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1463; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1464;

(5) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 848; или

(6) scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1524.

41. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 40, в котором аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с
(i) системой нумерации по Кабату;
(ii) системой нумерации по Чотиа;
(iii) системой нумерации AbM;
(iv) системой нумерации Contact;
(v) системой нумерации IMGT или их комбинацией.

42. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 40 или варианту осуществления 41, в котором первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную

последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33, 101, 169, 237, 305, 373, 407, 441, 1242, 1244, 1248, 1250, 1252, 1254, 1256, 1258, 1260, 1262, 1264, 1266, 1268 или 1270, и/или легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

43. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–42, в котором первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1485–1500 или SEQ ID NO:1526–1531.

44. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–43, в котором первый антигенсвязывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272.

45. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–44, в котором второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 849, 883, 917, 951, 985, 1019, 1504, 1455, 1192, 1194, 1167, 1218 или 1238, и/или легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 850, 918, 986, 1193, 1195 или 1219.

46. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–45, в котором второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1186, 1187, 1523 или 1524.

47. Изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем

a. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно VL, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270, а второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1524;

b. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO: 205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO: 1467, 1468, 1506, 1470, 1471 и 1472 соответственно; при этом аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату;

c. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv из SEQ ID NO: 1524 соответственно; и/или

d. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC1 из SEQ ID NO: 1455.

48. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–47, которое представляет собой гуманизированное антитело.

49. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–48, которое представляет собой гуманизированное антитело.

50. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–49, в котором первый связывающий домен, второй связывающий домен и/или первый и второй представляют собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, F(ab')2, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

51. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–50, которое представляет собой антитело IgG.

52. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 51, в котором антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

53. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–52, содержащее легкую каппа-цепь.

54. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–52, содержащее легкую лямбда-цепь.

55. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–54, которое представляет собой моноклональное антитело.

56. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–55, в котором первый связывающий домен связывает антиген PSMA.

57. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–55, в котором первый связывающий домен связывает эпитоп PSMA.

58. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–57, в котором первый связывающий домен специфически связывается с PSMA.

59. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–58, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена PSMA.

60. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–58, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа PSMA.

61. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–60, в котором второй связывающий домен связывает антиген CD3.

62. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–61, в котором второй связывающий домен связывает эпитоп CD3.

63. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–62, в котором второй связывающий домен специфически связывается с CD3.

64. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–63, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена CD3.

65. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–63, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа CD3.

66. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–65, в котором PSMA находится на поверхности клетки.

67. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 66, причем клетка представляет собой клетку предстательной железы.

68. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 66, причем клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы.

69. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 66, причем клетка представляет собой клетку почки.

70. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 66, причем клетка представляет собой раковую клетку почки.

71. Изолированное мультиспецифическое антитело по варианту осуществления 66, причем рак почки представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

72. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–71, которое представляет собой биспецифическое антитело.

73. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–71, которое представляет собой триспецифическое антитело.

74. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–71, которое представляет собой квадроспецифическое антитело.

75. Нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–74.

76. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 75.

77. Клетка-хозяин, содержащая вектор по варианту осуществления 76.

78. Набор, содержащий вектор по варианту осуществления 76 и упаковку для него.

79. Набор, содержащий мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–74 и упаковку для него.

80. Фармацевтическая композиция, содержащая мультиспецифическое антитело по любому из вариантов осуществления 40–74 и фармацевтически приемлемый носитель.

81. Способ получения фармацевтической композиции по варианту осуществления 80, включающий объединение мультиспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

82. Способ направления Т-клетки, экспрессирующей CD3, в клетку-мишень, экспрессирующую PSMA, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 40–74.

83. Способ по варианту осуществления 82, в котором приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени.

84. Способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий приведение клетки-мишени в контакт с мультиспецифическим антителом по любому из вариантов осуществления 40–74.

85. Способ по варианту осуществления 84, в котором приведение в контакт происходит в присутствии Т-клеток, экспрессирующих CD3.

86. Способ элиминации у субъекта клеток-мишеней, экспрессирующих PSMA, включающий введение субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 40–74.

87. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется заболевание или расстройство предстательной железы.

88. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется воспаление предстательной железы.

89. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

90. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется рак предстательной железы.

91. Способ по варианту осуществления 90, в котором у субъекта имеется метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

92. Способ по любому из вариантов осуществления 86–91, в котором клетка-мишень экспрессирует PSMA на клеточной поверхности.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 86–91, в котором клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы.

94. Способ по любому из вариантов осуществления 86–91, в котором клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы.

95. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется заболевание или расстройство почек.

96. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется рак почки.

97. Способ по варианту осуществления 86, в котором у субъекта имеется метастатическая почечноклеточная карцинома.

98. Способ по любому одному из вариантов осуществления 86 или 95–97, в котором клетка-мишень экспрессирует PSMA на клеточной поверхности.

99. Способ по любому из вариантов осуществления 86 или 95–97, в котором клетка представляет собой клетку почки.

100. Способ по любому из вариантов осуществления 86 или 95–97, в котором клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки.

101. Способ по любому из вариантов осуществления 86 или 95–97, в котором клетка-мишень представляет собой клетку метастатической почечноклеточной карциномы.

102. Способ по любому из вариантов осуществления 86–101, в котором субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.

103. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела по любому из вариантов осуществления 40–74.

104. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы.

105. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой воспаление предстательной железы.

106. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы.

107. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой рак предстательной железы.

108. Способ по варианту осуществления 107, в котором заболевание или расстройство представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

109. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство почек.

110. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство почек представляет собой рак почки.

111. Способ по варианту осуществления 103, в котором заболевание или расстройство почек представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

112. Способ по любому из вариантов осуществления 103–111, в котором субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.

**[00532]** В разделе «Примеры» в настоящем документе представлены примеры антител, которые связываются с PSMA. Также в разделе «Примеры» в настоящем документе представлены примеры биспецифических антител, которые связываются с PSMA и CD3.

**[00533]** В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с антигеном PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым антигеном-мишенью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложено биспецифическое антитело, содержащее: (a) первый связывающий домен, который специфически связывается с первым эпитопом на антигене PSMA, и (b) второй связывающий домен, который специфически связывается со вторым эпитопом на втором антигене-мишени. В определенных вариантах осуществления второй антиген-мишень представляет собой CD3.

**[00534]** Примеры связывающих агентов, которые связываются с PSMA, представлены в настоящем документе, например в разделе «Примеры», а также в таблицах 4–12.

**[00535]** Примеры связывающих агентов (например, мультиспецифических антител к PSMA) могут включать второй связывающий домен, который связывается с CD3, например, такие как представлены в таблицах 16–22.

**[00536]** Кроме того, примеры связывающих агентов, которые связываются с PSMA и CD3, представлены в других разделах настоящего документа, например в разделе «Примеры», а также в таблицах 23–28.

**[00537]** В настоящем документе описаны конкретные варианты осуществления этого изобретения. После прочтения вышеприведенного описания лицам, работающим в данной области, станет очевидно существование вариаций описанных вариантов осуществления, и ожидается, что специалисты в данной области могут использовать такие вариации в зависимости от обстоятельств. Соответственно, предполагается, что изобретение может быть реализовано на практике образом, отличным от конкретно описанного в настоящем документе, и что изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, указанные в прилагаемой формуле изобретения, в соответствии с действующим законодательством. Более того, данное изобретение охватывает любую комбинацию вышеописанных элементов во всех возможных вариациях, если в настоящем документе не указано иное или если это явно не противоречит контексту. Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее будет очевидно, что возможны различные модификации без отклонения от сущности и объема изобретения. Соответственно, описания, представленные в разделе примеров, предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема изобретения, описанного в формуле изобретения.

## ПРИМЕРЫ

**[00538]** Следующие примеры основаны на предположении о том, что биспецифические антитела к PSMA/CD3 или их антигенсвязывающие фрагменты обладают сильными противоопухолевыми функциями. Опухолевые клетки предстательной железы экспрессируют простатспецифический мембранный антиген (PSMA), мембранный белок типа II, который сильно экспрессируется при простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и агрессивных видах рака предстательной железы. CD3 экспрессируется на Т-клетках и участвует в активации и дифференцировке Т-клеток в эффекторную клетку. Эта способность CD3 активировать Т-клетки используется с применением биспецифических антител, сконструированных так, что одно плечо связывается с PSMA, а другое плечо связывается с CD3 на Т-клетках. Таким образом, биспецифическое антитело связывает вместе эффекторные клетки и клетки-мишени, что приводит к уничтожению опухоли.

## ПРИМЕР 1. СОЗДАНИЕ АНТИГЕНА

**[00539]** Внеклеточный домен (ECD) PSMA человека получали на основании последовательности Uniprot с номером доступа Q04609. Конструкт ECD был сконструирован с последовательностью 6X His-метки (SEQ ID NO:1484) на N-конце (конструкт PSMW39; SEQ ID NO:1023). ECD PSMA от *Macaca fascicularis* получали на основе последовательности NCBI с номером доступа EHH56646.1, дополняя последовательность на N-конце Avi-меткой, слитой с 6X полигистидиновой меткой (SEQ ID NO:1484) (конструкт PSMW1; SEQ ID NO:1024). Внеклеточный домен (ECD) PSMA *Mus musculus* получали на основе последовательности Uniprot с номером доступа O35409, дополняя последовательность ECD на N-конце Avi-меткой, слитой с 6X полигистидиновой меткой (SEQ ID NO:1484) для очистки (конструкт PSMW29; SEQ ID NO:1025). Для временной трансфекции HEK293-6E применяли экспрессионные конструкты ECD яванского макака и мыши. Перед сбором клетки инкубировали в течение шести дней при 37 °C с 5% $CO_2$. Экспрессионный конструкт ECD человека применяли для стабильной трансфекции Expi-CHO с использованием EXPIFECTAMINE-CHO. Стабильные трансфектанты отбирали с помощью G418 (Thermo Fisher Scientific; кат. № 10131027). Моноклоны, экспрессирующие самые высокие уровни белка ECD PSMA человека, идентифицировали методом ИФА. Моноклоны, экспрессирующие PSMW39 на высоком уровне, культивировали в среде DYNAMIS с добавлением 5% Cell Boost 5 и инкубировали при 37 °C, 125 об/мин и 5% $CO_2$ до тех пор, пока жизнеспособность клеток не снижалась ниже 80%. В дни 2, 4, 7, 9 и 11 в каждую из колб в качестве подпитки добавляли 6 мл 20% D-глюкозы (конечная конц. 2 г/л) и 6 мл 200 мМ L-глутамина (конечная конц. 2 мМ). Для очистки всех рекомбинантных белков PSMA клетки, в которых проходила экспрессия, удаляли посредством центрифугирования и растворимые белки PSMA с his-метками очищали от среды с помощью металл-аффинной хроматографии, используя смолу His60 Ni SUPERFLOW Resin, Clonetech, кат. № 635662, с последующей препаративной эксклюзионной хроматографией размеров (SEC) с SUPERDEX200 (GE Healthcare) и приготовлением состава в 1x DPBS, pH 7,2, содержащем 1 мМ $CaCl_2$, 0,5 мМ $MgCl_2$ и 0,5 мМ $ZnCl_2$. Выделение гомодимерных видов подтверждали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии. Аминокислотные последовательности рекомбинантных антигенов приведены в **таблице 3**.

**Таблица 3. Аминокислотные последовательности рекомбинантных антигенов PSMA**

| ID белка по а.к. | Описание | Аминокислотная последовательность |
|---|---|---|
| PSMW39 | ECD PSMA человека (Lys44-Ala750), N-6xHis | HHHHHHKSSNEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFT QIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSY PNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAF SPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARY GKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDG WNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAE AVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVP YNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVE PDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKE GWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAY INADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGK SLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGR ARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHL TVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSIS MKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKS NPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHN KYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTV QAAAETLSEVA (SEQ ID NO:1023) |
| PSMW1 | ECD PSMA Avi-6xHis-GS-яванский макак | GLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHGSKSSSEATNITPKHNMKAF LDELKAENIKKFLHNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEF GLDSVELTHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPP PAGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKL ERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGATGVILYS DPDDYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLT PGYPANEYAYRRGMAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKM GGSASPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTS EVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSG AAVVHEIVRSFGMLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGST EWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSL VYNLTKELESPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKL GSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSSYPLYHSVY ETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSVVLPFD CRDYAVVLRKYADKIYNISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVK NFTEIASKFSERLRDFDKSNPILLRMMNDQLMFLERAFIDPL GLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPS QAWGEVKRQISIATFTVQAAAETLSEVA (SEQ ID NO:1024) |
| PSMW29 | PSMA Avi-6xHis-GS-мышь (45–752) | GLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHGSKPSNEATGNVSHSGMKK EFLHELKAENIKKFLYNFTRTPHLAGTQNNFELAKQIHDQW KEFGLDLVELSHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFKTSL SEQPPPGYENISDVVPPYSAFSPQGTPEGDLVYVNYARTEDF FKLEREMKISCSGKIVIARYGKVFRGNMVKNAQLAGAKGMI LYSDPADYFVPAVKSYPDGWNLPGGGVQRGNVLNLNGAG DPLTPGYPANEHAYRHELTNAVGLPSIPVHPIGYDDAQKLLE HMGGPAPPDSSWKGGLKVPYNVGPGFAGNFSTQKVKMHIH SYTKVTRIYNVIGTLKGALEPDRYVILGGHRDAWVFGGIDP QSGAAVVHEIVRSFGTLKKKGRRPRRTILFASWDAEEFGLL GSTEWAEEHSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLM YSLVYNLTKELQSPDEGFEGKSLYDSWKEKSPSPEFIGMPRI SKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWKTNKVSSYPLYH SVYETYELVVKFYDPTFKYHLTVAQVRGAMVFELANSIVLP FDCQSYAVALKKYADTIYNISMKHPQEMKAYMISFDSLFSA VNNFTDVASKFNQRLQELDKSNPILLRIMNDQLMYLERAFI DPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDISSKV NASKAWNEVKRQISIATFTVQAAAETLREVA (SEQ ID NO:1025) |

## ПРИМЕР 2. СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛ К PSMA

### ПРИМЕР 2.1. СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ ABLEXIS®

**[00540]** Гибридных мышей Ablexis® каппа, лямбда и каппа/лямбда иммунизовали антигеном рекомбинантного PSMA человека (PSMW39.002) и антигеном PSMA яванского макака (PSMW1.009) в сочетании с адъювантом CL413 (InvivoGen, VAC-C413-5).

**[00541]** Мыши линии Ablexis® производят антитела, имеющие вариабельные домены человека, связанные с доменами CH1 и CL человека, химерной человеческой/мышиной шарнирной областью и мышиными Fc-областями. Мыши линий Ablexis® каппа и лямбда различаются тяжелыми цепями, которые являются человеческими или мышиными, как отмечено ниже. Антитела, продуцируемые мышами линии каппа, не имеют последовательности, полученной из мышиных экзонов VH, DH и JH и мышиных экзонов Vκ, Jκ и Cκ. Эндогенный мышиный Igλ активен у мышей линии каппа. Цепи Igκ человека содержат приблизительно 90–95% наивных репертуаров, а цепи Igλ мышей содержат приблизительно 5–10% наивных репертуаров в этой линии. Антитела, продуцируемые мышами линии лямбда, не имеют последовательности, полученной из мышиных экзонов VH, DH и JH и мышиных экзонов Vλ, Jλ и Cλ. Эндогенный мышиный Igκ активен у мышей линии лямбда. Цепи Igλ человека содержат приблизительно 40% наивных репертуаров, а цепи Igκ мыши, содержат приблизительно 60% наивных репертуаров. Получение и применение мышей линии Ablexis® и геномные модификации в таких мышах описаны в документе WO11/123708.

**[00542]** Мышам делали бустерную инъекцию на 0, 7, 14, 21 и 28 сутки и проводили кровопускание на 35 сутки для серологического анализа. Серологический анализ выполняли на клетках PSMA (+) человека C4-2B (AG000002300) и на клеточной линии с нокаутом PSMA человека (AG000002521). Всего отбирали 8 мышей для гибридомного слияния и на 56 сутки давали им итоговую бустерную инъекцию PSMW39.002 или эквимолярной смеси PSMW39.002 и PSMW1.009. В этот состав также входило рекомбинантное антимышиное CD40 мАт (R&D Systems, MAB440) для стимулирования экспансии B-клеток. На 60 сутки у этих мышей забирали селезенку и

дренирующие лимфатические узлы, объединяли их и гомогенизировали до одноклеточной суспензии. Стабильные гибридомы получали опосредуемым ПЭГ слиянием клеточной линии миеломы мыши FO с объединенным гомогенатом мышей с последующим отбором HAT.

**[00543]** Супернатанты от этих гибридом проверяли на клетках C4-2B посредством MSD. По результатам такого первичного скрининга выявили 440 положительных образцов, которые подготовили для подтверждающего скрининга. Подтверждающий скрининг проводили с использованием ИФА и цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) для проверки связывания с белком PSMA и клетками PSMA (+) C4-2B соответственно. Для обеспечения специфичности также проводили скрининг клеток по сравнению со случайным отрицательным контрольным образцом TfRW2. По результатам такого скрининга через подтверждающий скрининг прошло 214 образцов из исходно выявленных 440 образцов, которые были изотипированы на экспрессию легкой каппа- или лямбда-цепи.

## ПРИМЕР 2.2. КЛОНИРОВАНИЕ V-ОБЛАСТИ

**[00544]** РНК из гибридомы очищали с использованием набора RNEASY Plus Mini Kit (Qiagen) и применяли для синтеза кДНК с использованием набора для синтеза Smarter cDNA synthesis kit (Clontech, г. Маунт-Вью, штат Калифорния, США). Для облегчения синтеза кДНК использовали oligodT для инициации обратной транскрипции всех матричных РНК с последующим «5'-кэпированием» олигонуклеотидом Smarter IIA. Последующую амплификацию фрагментов VH и VL проводили, используя двухэтапную ПЦР-амплификацию с 5' праймерами, нацеленными на кэп Smarter IIA, и 3' праймерами, нацеленными на консенсусные области в CH1. Вкратце, каждая реакционная смесь для ПЦР объемом 50 мкл состоит из 20 мкМ смесей прямого и обратного праймеров, 25 мкл премикса ДНК полимеразы PRIMESTAR Max (Clontech), 2 мкл неочищенной кДНК и 21 мкл бидистиллированной $H_2O$. Программа амплификации начинается с 94 °C в течение 3 мин, затем 35 циклов (94 °C в течение 30 сек, 55 °C в течение 1 мин, 68 °C в течение 1 мин), и завершается на 72 °C в течение 7 мин. Второй раунд ПЦР проводили с праймерами второго раунда для VL и VH, содержащими комплементарные удлинения длиной 15по, которые «перекрывали» соответствующие области в своих соответствующих материнских векторах Lonza (VH и VL). Второй раунд ПЦР проводили по следующей схеме: 94 °C в течение 3 мин; 35

циклов (94 °C в течение 30 с, 55 °C в течение 1 мин, 68 °C в течение 1 мин) и завершение на 72 °C в течение 7 мин. Для направленного клонирования гена VL в вектор Lonza huIgK или лямбда-вектор и гена VH в вектор Lonza huIgG1 использовали набор для клонирования In-Fusion® HD (Clonetech, США). Для облегчения клонирования с помощью In-Fusion® HD продукты ПЦР обрабатывали усилителем клонирования перед клонированием с помощью In-Fusion HD. Полученные ПЦР фрагменты секвенировали. Аминокислотные последовательности восстановленных областей оптимизировали по кодонам и клонировали в экспрессионный вектор, несущий константную область IgG1 с мутациями L234A, L235A и D265S для выключения Fc (изотип IgG1 AAS) и мутацией K409R для гетеродимеризации, или экспрессионный вектор, несущий константную область IgG4 с мутациями S228P, F234A и L235A (изотип IgG4PAA). Также ввели мутацию D365E. Клонирование и трансформацию проводили в соответствии с протоколом производителя (Clonetech, США). ДНК Mini-prep подвергали секвенированию по Сэнгеру для подтверждения получения полных фрагментов V-генов.

## ПРИМЕР 2.3. ФОРМАТИРОВАНИЕ SCFV И SCFV-FC

**[00545]** После клонирования вариабельных областей последовательности VH и VL использовали для создания антител. Антитела экспрессировали в формате Fab, формате мАт, формате scFv в положении VH-линкер-VL или формате scFv в положении VL-линкер-VH и дополнительно анализировали, как описано ниже. Для конъюгирования областей VH/VL применяли линкерную последовательность GGSEGKSSGSGSESKSTGGS (SEQ ID NO:1419). Синтетический фрагмент ДНК, кодирующий фрагмент scFv, был сконструирован с использованием кодонов, оптимизированных для *Cricetulus griseus* (китайский хомячок), и клонирован между сайтами для HindIII и PsiI в экспрессионном векторе млекопитающего, содержащем константную область.

## ПРИМЕР 2.4. ТРАНСФЕКЦИЯ EXPICHO И ОЧИСТКА

**[00546]** PSMB890, идентифицированное в результате кампаний по иммунизации, клонировали и экспрессировали как IgG4PAA и очищали. PSMB891, PSMB892, PSMB893, PSMB894, PSMB895, PSMB896, PSMB897, PSMB898 и PSMB899 клонировали и экспрессировали как IgG1AAS и очищали. Клетки ExpiCHO-S™

(ThermoFisher Scientific) высевали с плотностью $1,25 \times 10^5$–$2,25 \times 10^5$ жизнеспособных клеток/мл в экспрессионной среде ExpiCHO™ Expression Medium и культивировали в шейкерном инкубаторе при 37 °C, 7% $CO_2$. Для стандартного роста клеток во встряхиваемых колбах 125 мл–2 л; скорость встряхивания устанавливали на 130 об/мин. Клетки пересевали, когда плотность достигала логарифмической фазы роста при $4 \times 10^6$–$6 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл с жизнеспособностью 98–99%. За два дня до трансфекции клетки ExpiCHO-S™ высевали с плотностью $1,5 \times 10^6$ жизнеспособных клеток. В день трансфекции определяют плотность жизнеспособных клеток и процент жизнеспособности. Клетки трансфицировали с плотностью $6 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл. Для оптимальной трансфекции использовали стерильную плазмидную ДНК тяжелой и легкой цепей с концентрацией ≥ 1 мг/мл в буфере ТЭ (10 мМ Трис-HCl, 1 мМ ЭДТА, pH 8,0). Клетки ExpiCHO-S™ трансфицировали в соответствии с протоколом производителя Max Titer Transfection protocol. Все количества и объемы, приведенные ниже, указаны в миллилитрах конечного объема трансфицированной культуры. Вкратце, плазмидную ДНК разводили 0,04 мл холодной среды OptiPRO™ в следующем соотношении: 0,125 мкг ДНК тяжелой цепи: 0,375 мкг ДНК легкой цепи: 0,5 мкг pAdvantage. 6,4 мкл реагента для трансфекции ExpiFectamine™ CHO Transfection Reagent разбавляли, осторожно перемешивали с 0,04 мл холодной среды OptiPRO™ и инкубировали в течение 1 мин. Разбавленный реагент ExpiFectamine™ CHO Reagent добавляли к разбавленной ДНК, осторожно перемешивали и комплексы ExpiFectamine™ CHO / плазмидная ДНК инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. После инкубации комплексы добавляли к клеткам ExpiCHO-S™ в шейкерной колбе и инкубировали в течение ночи в шейкерном инкубаторе при 37 °C, 7% $CO_2$. В день 1 после трансфекции добавляли 6 мкл реагента ExpiFectamine™ CHO Enhancer и 160 мкл подпитки ExpiCHO™ Feed и переносили колбу в шейкерный инкубатор при 32 °C, 7% $CO_2$. Культуру собирали в день 7 после трансфекции, центрифугировали при 850 × g в течение 15 мин и очищали через фильтрующую капсулу Acropak 1500 (Pall) с размером пор 0,2 мкм.

## ПРИМЕР 2.5. ОЧИСТКА АНТИТЕЛ К PSMA

**[00547]** Антитела очищали из осветленных супернатантов с использованием колонок MABSELECT SURE с белком A, предварительно уравновешенную 1X D-PBS, pH 7,2.

Несвязанные белки удаляли интенсивной промывкой 1X D-PBS, pH 7,2. Связанные белки элюировали 0,1 M Na-ацетатом, pH 3,5. Фракции пика нейтрализовали 2,5 M Tris pH 7,2 и объединяли. Пулы нейтрализованных фракций или диализовали в 1x dPBS для анализов и определения биофизических характеристик или применяли для сборки биспецифического DuoBody. Концентрацию белка в каждом пуле элюирования определяли путем измерения поглощения при 280 нм и рассчитывали с использованием коэффициента экстинкции на основе аминокислотной последовательности.

**[00548]** Последовательности репрезентативных антител к PSMA представлены в таблицах 4–12. В таблице 4 представлены аминокислотные последовательности VH, последовательности VL, последовательности тяжелой цепи и последовательности легкой цепи различных антител к PSMA. Последовательности CDR VH и CDR VL представлены в таблице 5 (по Кабату), таблице 6 (по Чотиа), таблице 7 (AbM), таблице 8 (Contact) и таблице 9 (IMGT). Числа под каждой последовательностью в таблицах обозначают соответствующие SEQ ID NO.

**[00549]** C-концевой лизин 477 (CTL) может быть добавлен в тяжелую цепь антитела для оптимизированной экспрессии. Антитела к PSMA PSMB895, PSMB896, PSMB897 и PSMB898 идентичны PSMB946, PSMB947, PSMB948 и PSMB949 соответственно, за исключением добавления C-концевого лизина (CTL) в тяжелую цепь антитела (K477).

**[00550]** Таким образом, PSMB895 и PSMB946 имеют одинаковые аминокислотные последовательности VH, одинаковые аминокислотные последовательности VL, одинаковые аминокислотные последовательности CDR1-3 VH и одинаковые аминокислотные последовательности CDR1-3 VL. PSMB895 и PSMB946 также имеют одинаковые аминокислотные последовательности легкой цепи, но их аминокислотные последовательности тяжелой цепи отличаются тем, что аминокислотная последовательность тяжелой цепи PSMB946 дополнительно содержит дополнительный аминокислотный остаток Lys (K) на C-конце аминокислотной последовательности тяжелой цепи PSMB895. PSMB896 и PSMB947 имеют одинаковые аминокислотные последовательности VH, одинаковые аминокислотные последовательности VL, одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VH и одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VL. PSMB896 и PSMB947 также имеют одинаковые аминокислотные последовательности легкой цепи, но их аминокислотные последовательности тяжелой цепи отличаются тем, что аминокислотная

последовательность тяжелой цепи PSMB947 дополнительно содержит дополнительный аминокислотный остаток Lys (K) на С-конце аминокислотной последовательности тяжелой цепи PSMB896. PSMB897 и PSMB948 имеют одинаковые аминокислотные последовательности VH, одинаковые аминокислотные последовательности VL, одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VH и одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VL. PSMB897 и PSMB948 также имеют одинаковые аминокислотные последовательности легкой цепи, но их аминокислотные последовательности тяжелой цепи отличаются тем, что аминокислотная последовательность тяжелой цепи PSMB948 дополнительно содержит дополнительный аминокислотный остаток Lys (K) на С-конце аминокислотной последовательности тяжелой цепи PSMB897. PSMB898 и PSMB949 имеют одинаковые аминокислотные последовательности VH, одинаковые аминокислотные последовательности VL, одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VH и одинаковые аминокислотные последовательности CDR1–3 VL. PSMB898 и PSMB949 также имеют одинаковые аминокислотные последовательности легкой цепи, но их аминокислотные последовательности тяжелой цепи отличаются тем, что аминокислотная последовательность тяжелой цепи PSMB949 дополнительно содержит дополнительный аминокислотный остаток Lys (K) на С-конце аминокислотной последовательности тяжелой цепи PSMB898. Наличие С-концевого лизина может улучшать экспрессию и продукцию. С-концевой лизин (CTL) может быть удален из константной области Ig посредством циркулирующих в кровеносном русле эндогенных карбоксипептидаз (Cai *et al.*, (2011) *Biotechnol Bioeng* 108:404–412). Удаление CTL в процессе производства можно контролировать на уровне ниже максимального посредством контроля концентрации внеклеточного $Zn^{2+}$, ЭДТА или ЭДТА-$Fe^{3+}$, как описано в патентной публикации США № US20140273092.

**Таблица 4. Аминокислотные последовательности VH, VL, HC и LC антитела к PSMA**

| № | Название белка (мишень) | Название по VH | Название по VL | АК последовательность VH | АК последовательность VL | АК последовательность тяжелой цепи | АК последовательность легкой цепи |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889<br><br>(PSMA) | PBD000101312 | PBD000101313 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSINSNSRYIYYADSVKGRFTISRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSFNLGAGYDVHWYQQVPGTVPKLLIYDNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDETVYYCQSYDSSLSGVVFGGGTKLTVL | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSINSNSRYIYYADSVKGRFTISRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSFNLGAGYDVHWYQQVPGTVPKLLIYDNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDETVYYCQSYDSSLSGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 31 | 32 | 33 | 34 |
| 2 | PSMB890<br><br>(PSMA) | PBD000101312 | PBD000101314 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSINSNSRYIYYADSVKGRFTISRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS | SSELTQPPSVSGAPGQRVTISCAGSLSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNINRLSGVPERFSGSKSGTSASLAITGLQAEDGADYYCQSYDSSLSSYVFGTGTKVTVL | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSINSNSRYIYYADSVKGRFTISRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMGDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | SSELTQPPSVSGAPGQRVTISCAGSLSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNINRLSGVPERFSGSKSGTSASLAITGLQAEDGADYYCQSYDSSLSSYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 31 | 66 | 33 | 68 |
| 3 | PSMB891<br><br>(PSMA) | PBD00010131<br>6 | PBD00010131<br>5 | EVQLVESGGG<br>VVQPGRSLRL<br>SCAASGFTFIT<br>YGMHWVRQA<br>PGKGLEWVA<br>VVSFDESNKY<br>YADSVKGRFT<br>ISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAED<br>TAVYYCARAL<br>RDGNNWDYF<br>NGMDVWGQG<br>TTVTVSS | QSVLTQPPSA<br>SGTPGQGVTI<br>SCSGSSSNIGS<br>NTVNWFQQL<br>PGTAPKLLIY<br>SDNQRPSGVP<br>DRFSGSKSGT<br>SASLAISGLQ<br>SEDEADYYC<br>AAWDDSLNG<br>YVFGTGTKV<br>TVL | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF<br>TFITYGMHWVRQAPGKGLEWVAVVSF<br>DESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARALRDGNNW<br>DYFNGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP<br>REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSASGTPGQ<br>GVTISCSGSSSNIGSNT<br>VNWFQQLPGTAPKLLI<br>YSDNQRPSGVPDRFSG<br>SKSGTSASLAISGLQSE<br>DEADYYCAAWDDSLN<br>GYVFGTGTKVTVLGQ<br>PKAAPSVTLFPPSSEEL<br>QANKATLVCLISDFYP<br>GAVTVAWKADSSPVK<br>AGVETTTPSKQSNNKY<br>AASSYLSLTPEQWKSH<br>RSYSCQVTHEGSTVEK<br>TVAPTECS |
| | | | | 99 | 100 | 101 | 102 |
| 4 | PSMB892<br><br>(PSMA) | PBD00010131<br>6 | PBD00010131<br>7 | EVQLVESGGG<br>VVQPGRSLRL<br>SCAASGFTFIT<br>YGMHWVRQA<br>PGKGLEWVA<br>VVSFDESNKY<br>YADSVKGRFT<br>ISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAED<br>TAVYYCARAL<br>RDGNNWDYF<br>NGMDVWGQG<br>TTVTVSS | QSVLTQPPSV<br>SGAPGQRVTI<br>SCTGSSSNIG<br>ADYDVHWY<br>QHLPGTAPKL<br>LIYGNSNRPS<br>GVPDRFSGSK<br>SGTSASLAIT<br>GLQAEDETD<br>YYCQSYDSSL<br>SGWVFGGGT<br>KLTVL | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF<br>TFITYGMHWVRQAPGKGLEWVAVVSF<br>DESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARALRDGNNW<br>DYFNGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS<br>VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL<br>YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP<br>REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL<br>DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSGAPGQ<br>RVTISCTGSSSNIGADY<br>DVHWYQHLPGTAPKL<br>LIYGNSNRPSGVPDRF<br>SGSKSGTSASLAITGLQ<br>AEDETDYYCQSYDSSL<br>SGWVFGGGTKLTVLG<br>QPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFY<br>PGAVTVAWKADSSPV<br>KAGVETTTPSKQSNNK<br>YAASSYLSLTPEQWKS<br>HRSYSCQVTHEGSTVE<br>KTVAPTECS |
| | | | | 99 | 134 | 101 | 136 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | PSMB893<br><br>(PSMA) | PBD000101318 | PBD000101315 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYSVRGVGPTSYYYNYGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGTAPKLLIYSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYSVRGVGPTSYYYNYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGTAPKLLIYSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 167 | 100 | 169 | 102 |
| 6 | PSMB894<br><br>(PSMA) | PBD000101318 | PBD000101317 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYSVRGVGPTSYYYNYGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGADYDVHWYQHLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDETDYYCQSYDSSLSGWVFGGGTKLTVL | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYSVRGVGPTSYYYNYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGADYDVHWYQHLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDETDYYCQSYDSSLSGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 167 | 134 | 169 | 136 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | PSMB895<br><br>(PSMA) | PBD000101320 | PBD000101319 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 235 | 236 | 237 | 238 |
| 8 | PSMB896<br><br>(PSMA) | PBD000101320 | PBD000101321 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 235 | 270 | 237 | 272 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9 | PSMB897<br><br>(PSMA) | PBD000101322 | PBD000101319 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 305 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS | 238 |
| | | | | 303 | 236 | | |
| 10 | PSMB898<br><br>(PSMA) | PBD000101322 | PBD000101321 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 305 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS | 272 |
| | | | | 303 | 270 | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | PSMB899<br><br>(PSMA) | PBD000101324 | PBD000101323 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFIFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGYGAPYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDDWGQGILVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIFDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFIFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGYGAPYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDDWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIFDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 371 | 372 | 373 | 374 |
| 12 | PSMHB49SC1133_011A11_1<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVASGFTFSFYSMNWVRQAPGKGLDWVSSISSSGNYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLHLHMNSLKAEDTAMYFCARSYSGSYDAFDFWGQGTMVTVSS | EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGIPDRFSVSGSGTDFTLTISRLEPEDPEDFAVYYCQQYGVSPWTFGQGTKVEIK | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVASGFTFSFYSMNWVRQAPGKGLDWVSSISSSGNYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLHLHMNSLKAEDTAMYFCARSYSGSYDAFDFWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGIPDRFSVSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGVSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC |
| | | | | 405 | 406 | 407 | 408 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 | PSMB896-G100A<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDAVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVL | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDAVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS |
| | | | | 439 | 270 | 441 | 272 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVAIIYYDESNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSS | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSERPSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 473 | 474 | 475 | 476 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYNMNWVRQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSMYLQMNSLRDEDTAVYYCAREGVGADYGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 507 | 508 | 509 | 510 |
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKHTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGRDNLRFLEWFMDVWGQGTTVTVSS | EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHQYNDWPPYTFGQGTKLEIK | Н/П | Н/П |
| | | | | 541 | 542 | 543 | 544 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | PSMA_P72_F07<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMNWVRQAPGKGLEWVAVTSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARDPYSSSWNGAFDIWGPGTMVTVSS | SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSTDHVVFGGGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 575 | 576 | 577 | 578 |
| 18 | PSMA_P72_E07<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFITYGMHWVRQAPGKGLEWVAVVSFDESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALRDGNNWDYFNGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGTAPKLLIYSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 99 | 100 | 611 | 612 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 | PSMA_P72_D01<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYNMNWVRQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSMYLQMNSLRDEDTAVYYCARDGVGADYGDYYYGMDVWGQGTTVTVSS | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 643 | 508 | 645 | 646 |
| 20 | PSMA_P72_C01<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | QVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVMSYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDTVWGSHPDAFDIWGQGTVVTVSS | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNSGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHGVFGGGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 677 | 678 | 679 | 680 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | PSMA_P72_A10<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVAIIYYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSS | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSERPSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 711 | 474 | 713 | 714 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWSWIRQPAGKGLEWIGRIYSSGSTNYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKVGVWPGAFDIWGQGTMVTVSS | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSSNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 745 | 746 | 747 | 748 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | PSMA_P72_G02<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDRIWGSRGYYYGMDVWGQGTTVTVSS | QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGASSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTITSTLVFGGGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 779 | 780 | 781 | 782 |
| 24 | PSMA_P72_A11<br><br>(PSMA) | Н/П | Н/П | QVQLQESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGLHWVRQAPGRGLEWVTLISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTTVSDPYYYGMDVWGQGTTVTVSS | SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGTNSGNTATLTISRAEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL | Н/П | Н/П |
| | | | | 813 | 814 | 815 | 816 |

**Таблица 5. Аминокислотные последовательности CDR антитела к PSMA по Кабату**

| № | Название белка | CDR1 HC по Кабату | CDR2 HC по Кабату | CDR3 HC по Кабату | CDR1 LC по Кабату | CDR2 LC по Кабату | CDR3 LC по Кабату |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889 | RYNMN | SINSNSRYIYYADSVKG | TMGDYYYYYGMDV | TGSSFNLGAGYDVH | DNSNRPS | QSYDSSLSGVV |
| | | 1 | 2 | 3 | 16 | 5 | 6 |
| 2 | PSMB890 | RYNMN | SINSNSRYIYYADSVKG | TMGDYYYYYGMDV | AGSLSNIGAGYDVH | GNINRLS | QSYDSSLSSYV |
| | | 1 | 2 | 3 | 38 | 39 | 40 |
| 3 | PSMB891 | TYGMH | VVSFDESNKYYADSVKG | ALRDGNNWDYFNGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| 4 | PSMB892 | TYGMH | VVSFDESNKYYADSVKG | ALRDGNNWDYFNGMDV | TGSSSNIGADYDVH | GNSNRPS | QSYDSSLSGWV |
| | | 69 | 70 | 71 | 106 | 107 | 108 |
| 5 | PSMB893 | SYGIH | VIWYDGSNKYYADSVKG | GVGPTSYYYNYGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 137 | 138 | 139 | 72 | 73 | 74 |
| 6 | PSMB894 | SYGIH | VIWYDGSNKYYADSVKG | GVGPTSYYYNYGMDV | TGSSSNIGADYDVH | GNSNRPS | QSYDSSLSGWV |
| | | 137 | 138 | 139 | 106 | 107 | 108 |
| 7 | PSMB895 | SYAMS | AISGGIGSTYYADSVKG | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 |
| 8 | PSMB896 | SYAMS | AISGGIGSTYYADSVKG | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |
| | | 205 | 206 | 207 | 242 | 209 | 244 |
| 9 | PSMB897 | SYAMS | AISGGSGSTYYADSVKG | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 205 | 274 | 207 | 208 | 209 | 210 |
| 10 | PSMB898 | SYAMS | AISGGSGSTYYADSVKG | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |
| | | 205 | 274 | 207 | 242 | 209 | 244 |
| 11 | PSMB899 | SYAMS | AISGGYGAPYYADTVKG | DGVGATPYYFDD | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 205 | 342 | 343 | 208 | 209 | 210 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | PSMHB49SC1133_011A11_1 | FYSMN | SISSSGNYIYYADSVKG | SYSGSYDAFDF | RASQSVSSSFLA | GASSRAT | QQYGVSPWT |
| | | 375 | 376 | 377 | 378 | 379 | 380 |
| 13 | PSMB896-G100A | SYAMS | AISGGIGSTYYADSVKG | DAVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |
| | | 205 | 206 | 411 | 242 | 209 | 244 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E | SYNMN | IIYYDESNKYYADSVKG | ERGRDYYGMDV | SGDALPKQYAY | KDSERPS | QSADSSGTYV |
| | | 443 | 444 | 445 | 446 | 447 | 448 |
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E | NYNMN | HISTSSSNKYYADSVKG | EGVGADYGDYYYYGMDV | TGTSSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTSSYTYV |
| | | 477 | 478 | 479 | 480 | 481 | 482 |
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01 | TYGMH | FISYDGSNKYYADSVKG | RDNLRFLEWFMDV | RASQSVRSNLA | GASTRAT | HQYNDWPPYT |
| | | 69 | 512 | 513 | 514 | 515 | 516 |
| 17 | PSMA_P72_F07 | SYGMN | VTSYDGSNKYYADSVKG | DPYSSSWNGAFDI | GGNNIGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSTDHVV |
| | | 545 | 546 | 547 | 548 | 549 | 550 |
| 18 | PSMA_P72_E07 | TYGMH | VVSFDESNKYYADSVKG | ALRDGNNWDYFNGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| 19 | PSMA_P72_D01 | NYNMN | HISTSSSNKYYADSVKG | DGVGADYGDYYYYGMDV | TGTSSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTSSYTYV |
| | | 477 | 478 | 615 | 480 | 481 | 482 |
| 20 | PSMA_P72_C01 | GYGMH | VMSYDGSNRFYVDSVRG | DTVWGSHPDAFDI | GGNNSGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSSDHGV |
| | | 647 | 648 | 649 | 650 | 549 | 652 |
| 21 | PSMA_P72_A10 | SYNMN | IIYYDGSNKYYADSVKG | ERGRDYYGMDV | SGDALPKQYAY | KDSERPS | QSADSSGTYV |
| | | 443 | 682 | 445 | 446 | 447 | 448 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02 | SYYWS | RIYSSGSTNYNPSLKS | VGVWPGAFDI | SGSSSNIGSNTVN | SSNQRPS | AAWDDSLNGVV |
| | | 715 | 716 | 717 | 72 | 719 | 720 |
| 23 | PSMA_P72_G02 | GYGMH | VISYDGSNKYYADSVKG | DRIWGSRGYYYGMDV | TGASSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTITSTLV |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 647 | 750 | 751 | 752 | 481 | 754 |
| 24 | PSMA_P72_A11 | GYGLH | LISYDGSNKYYADSVKG | TTVSDPYYYGMDV | GGNNIGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSSDHVV |
| | | 783 | 784 | 785 | 548 | 549 | 788 |

**Таблица 6. Аминокислотные последовательности CDR антитела к PSMA по Чотиа**

| № | Название белка | CDR1 HC по Чотиа | CDR2 HC по Чотиа | CDR3 HC по Чотиа | CDR1 LC по Чотиа | CDR2 LC по Чотиа | CDR3 LC по Чотиа |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889 | GFTFSRY | NSNSRY | MGDYYYYYGMD | SSFNLGAGYD | DNS | YDSSLSGV |
| | | 7 | 4 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 2 | PSMB890 | GFTFSRY | NSNSRY | MGDYYYYYGMD | SLSNIGAGYD | GNI | YDSSLSSY |
| | | 7 | 4 | 9 | 44 | 45 | 46 |
| 3 | PSMB891 | GFTFITY | SFDESN | LRDGNNWDYFNGMD | SSSNIGSNT | SDN | WDDSLNGY |
| | | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 |
| 4 | PSMB892 | GFTFITY | SFDESN | LRDGNNWDYFNGMD | SSSNIGADYD | GNS | YDSSLSGW |
| | | 75 | 76 | 77 | 112 | 113 | 114 |
| 5 | PSMB893 | GFTFSSY | WYDGSN | VGPTSYYYNYGMD | SSSNIGSNT | SDN | WDDSLNGY |
| | | 143 | 144 | 145 | 78 | 79 | 80 |
| 6 | PSMB894 | GFTFSSY | WYDGSN | VGPTSYYYNYGMD | SSSNIGADYD | GNS | YDSSLSGW |
| | | 143 | 144 | 145 | 112 | 113 | 114 |
| 7 | PSMB895 | GFTFSSY | SGGIGS | GVGATPYYFD | SSSNIGNNY | DNN | WDSSLSAY |
| | | 143 | 212 | 213 | 214 | 215 | 216 |
| 8 | PSMB896 | GFTFSSY | SGGIGS | GVGATPYYFD | SSSNIGINY | DNN | WDSSLSAV |
| | | 143 | 212 | 213 | 248 | 215 | 250 |
| 9 | PSMB897 | GFTFSSY | SGGSGS | GVGATPYYFD | SSSNIGNNY | DNN | WDSSLSAY |
| | | 143 | 280 | 213 | 214 | 215 | 216 |
| 10 | PSMB898 | GFTFSSY | SGGSGS | GVGATPYYFD | SSSNIGINY | DNN | WDSSLSAV |
| | | 143 | 280 | 213 | 248 | 215 | 250 |
| 11 | PSMB899 | GFIFSSY | SGGYGA | GVGATPYYFD | SSSNIGNNY | DNN | WDSSLSAY |
| | | 347 | 348 | 213 | 214 | 215 | 216 |
| 12 | PSMHB49SC1133_011A11_1 | GFTFSFY | SSSGNY | SYSGSYDAFD | SQSVSSSF | GAS | YGVSPW |
| | | 381 | 382 | 383 | 384 | 385 | 386 |
| 13 | PSMB896-G100A | GFTFSSY | SGGIGS | DAVGATPYYFD | SSSNIGINY | DNN | WDSSLSAV |
| | | 143 | 212 | 417 | 248 | 215 | 250 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E | GFTFSSY | YYDESN | ERGRDYYGMD | DALPKQY | KDS | ADSSGTY |
| | | 143 | 450 | 451 | 452 | 453 | 454 |
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E | GFTFNNY | STSSSN | EGVGADYGDYYYYGMD | TSSDVGGYNY | EVS | YTSSYTY |
| | | 483 | 484 | 485 | 486 | 487 | 488 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01 | GFTFSTY | SYDGSN | RDNLRFLEWFMD | SQSVRSN | GAS | YNDWPPY |
| | | 517 | 518 | 519 | 520 | 385 | 522 |
| 17 | PSMA_P72_F07 | GFTFSSY | SYDGSN | DPYSSSWNGAFD | NNIGSKS | DDS | WDSSTDHV |
| | | 143 | 518 | 553 | 554 | 555 | 556 |
| 18 | PSMA_P72_E07 | GFTFITY | SFDESN | ALRDGNNWDYFNGMD | SSSNIGSNT | SDN | WDDSLNGY |
| | | 75 | 76 | 587 | 78 | 79 | 80 |
| 19 | PSMA_P72_D01 | GFTFNNY | STSSSN | DGVGADYGDYYYYGMD | TSSDVGGYNY | EVS | YTSSYTY |
| | | 483 | 484 | 621 | 486 | 487 | 488 |
| 20 | PSMA_P72_C01 | GFSFSGY | SYDGSN | DTVWGSHPDAFD | NNSGSKS | DDS | WDSSSDHG |
| | | 653 | 518 | 655 | 656 | 555 | 658 |
| 21 | PSMA_P72_A10 | GFTFSSY | YYDGSN | ERGRDYYGMD | DALPKQY | KDS | ADSSGTY |
| | | 143 | 688 | 451 | 452 | 453 | 454 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02 | GGSIISY | YSSGS | VGVWPGAFD | SSSNIGSNT | SSN | WDDSLNGV |
| | | 721 | 722 | 723 | 78 | 725 | 726 |
| 23 | PSMA_P72_G02 | GFSFSGY | SYDGSN | DRIWGSRGYYYGMD | ASSDVGGYNY | EVS | YTITSTL |
| | | 653 | 518 | 757 | 758 | 487 | 760 |
| 24 | PSMA_P72_A11 | GFSFSGY | SYDGSN | TTVSDPYYYGMD | NNIGSKS | DDS | WDSSSDHV |
| | | 653 | 518 | 791 | 554 | 555 | 794 |

**Таблица 7. Аминокислотные последовательности CDR антитела к PSMA по AbM**

| № | Название белка | CDR1 HC по AbM | CDR2 HC по AbM | CDR3 HC по AbM | CDR1 LC по AbM | CDR2 LC по AbM | CDR3 LC по AbM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889 | GFTFSRYNMN | SINSNSRYIY | TMGDYYYYYGMDV | TGSSFNLGAGYDVH | DNSNRPS | QSYDSSLSGVV |
| | | 13 | 14 | 3 | 16 | 5 | 6 |
| 2 | PSMB890 | GFTFSRYNMN | SINSNSRYIY | TMGDYYYYYGMDV | AGSLSNIGAGYDVH | GNINRLS | QSYDSSLSSYV |
| | | 13 | 14 | 3 | 38 | 39 | 40 |
| 3 | PSMB891 | GFTFITYGMH | VVSFDESNKY | ALRDGNNWDYFNGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 81 | 82 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| 4 | PSMB892 | GFTFITYGMH | VVSFDESNKY | ALRDGNNWDYFNGMDV | TGSSSNIGADYDVH | GNSNRPS | QSYDSSLSGWV |
| | | 81 | 82 | 71 | 106 | 107 | 108 |
| 5 | PSMB893 | GFTFSSYGIH | VIWYDGSNKY | GVGPTSYYYNYGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 149 | 150 | 139 | 72 | 73 | 74 |
| 6 | PSMB894 | GFTFSSYGIH | VIWYDGSNKY | GVGPTSYYYNYGMDV | TGSSSNIGADYDVH | GNSNRPS | QSYDSSLSGWV |
| | | 149 | 150 | 139 | 106 | 107 | 108 |
| 7 | PSMB895 | GFTFSSYAMS | AISGGIGSTY | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 217 | 218 | 207 | 208 | 209 | 210 |
| 8 | PSMB896 | GFTFSSYAMS | AISGGIGSTY | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |
| | | 217 | 218 | 207 | 242 | 209 | 244 |
| 9 | PSMB897 | GFTFSSYAMS | AISGGSGSTY | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 217 | 286 | 207 | 208 | 209 | 210 |
| 10 | PSMB898 | GFTFSSYAMS | AISGGSGSTY | DGVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |
| | | 217 | 286 | 207 | 242 | 209 | 244 |
| 11 | PSMB899 | GFIFSSYAMS | AISGGYGAPY | DGVGATPYYFDD | SGSSSNIGNNYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAYV |
| | | 353 | 354 | 343 | 208 | 209 | 210 |
| 12 | PSMHB49SC1133_011A11_1 | GFTFSFYSMN | SISSSGNYIY | SYSGSYDAFDF | RASQSVSSSFLA | GASSRAT | QQYGVSPWT |
| | | 387 | 388 | 377 | 378 | 379 | 380 |
| 13 | PSMB896-G100A | GFTFSSYAMS | AISGGIGSTY | DAVGATPYYFDY | SGSSSNIGINYVS | DNNKRPS | GTWDSSLSAVV |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 217 | 218 | 411 | 242 | 209 | 244 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E | GFTFSSYNMN | IIYYDESNKY | ERGRDYYGMDV | SGDALPKQYAY | KDSERPS | QSADSSGTYV |
| | | 455 | 456 | 445 | 446 | 447 | 448 |
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E | GFTFNNYNMN | HISTSSSNKY | EGVGADYGDYYYYGMDV | TGTSSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTSSYTYV |
| | | 489 | 490 | 479 | 480 | 481 | 482 |
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01 | GFTFSTYGMH | FISYDGSNKY | RDNLRFLEWFMDV | RASQSVRSNLA | GASTRAT | HQYNDWPPYT |
| | | 523 | 524 | 513 | 514 | 515 | 516 |
| 17 | PSMA_P72_F07 | GFTFSSYGMN | VTSYDGSNKY | DPYSSSWNGAFDI | GGNNIGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSTDHVV |
| | | 557 | 558 | 547 | 548 | 549 | 550 |
| 18 | PSMA_P72_E07 | GFTFITYGMH | VVSFDESNKY | ALRDGNNWDYFNGMDV | SGSSSNIGSNTVN | SDNQRPS | AAWDDSLNGYV |
| | | 81 | 82 | 71 | 72 | 73 | 74 |
| 19 | PSMA_P72_D01 | GFTFNNYNMN | HISTSSSNKY | DGVGADYGDYYYYGMDV | TGTSSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTSSYTYV |
| | | 489 | 490 | 615 | 480 | 481 | 482 |
| 20 | PSMA_P72_C01 | GFSFSGYGMH | VMSYDGSNRF | DTVWGSHPDAFDI | GGNNSGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSSDHGV |
| | | 659 | 660 | 649 | 650 | 549 | 652 |
| 21 | PSMA_P72_A10 | GFTFSSYNMN | IIYYDGSNKY | ERGRDYYGMDV | SGDALPKQYAY | KDSERPS | QSADSSGTYV |
| | | 455 | 694 | 445 | 446 | 447 | 448 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02 | GGSIISYYWS | RIYSSGSTN | VGVWPGAFDI | SGSSSNIGSNTVN | SSNQRPS | AAWDDSLNGVV |
| | | 727 | 728 | 717 | 72 | 719 | 720 |
| 23 | PSMA_P72_G02 | GFSFSGYGMH | VISYDGSNKY | DRIWGSRGYYYGMDV | TGASSDVGGYNYVS | EVSNRPS | SSYTITSTLV |
| | | 659 | 762 | 751 | 752 | 481 | 754 |
| 24 | PSMA_P72_A11 | GFSFSGYGLH | LISYDGSNKY | TTVSDPYYYGMDV | GGNNIGSKSVH | DDSDRPS | QVWDSSSDHVV |
| | | 795 | 796 | 785 | 548 | 549 | 788 |

**Таблица 8. Аминокислотные последовательности CDR антитела к PSMA по Contact**

| № | Название белка | CDR1 HC по Contact | CDR2 HC по Contact | CDR3 HC по Contact | CDR1 LC по Contact | CDR2 LC по Contact | CDR3 LC по Contact |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889 | SRYNMN | WVSSINSNSRYIY | AKTMGDYYYYYGMD | LGAGYDVHWY | LLIYDNSNRP | QSYDSSLSGV |
| | | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
| 2 | PSMB890 | SRYNMN | WVSSINSNSRYIY | AKTMGDYYYYYGMD | IGAGYDVHWY | LLIYGNINRL | QSYDSSLSSY |
| | | 19 | 20 | 21 | 56 | 57 | 58 |
| 3 | PSMB891 | ITYGMH | WVAVVSFDESNKY | ARALRDGNNWDYFNGMD | IGSNTVNWF | LLIYSDNQRP | AAWDDSLNGY |
| | | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 |
| 4 | PSMB892 | ITYGMH | WVAVVSFDESNKY | ARALRDGNNWDYFNGMD | IGADYDVHWY | LLIYGNSNRP | QSYDSSLSGW |
| | | 87 | 88 | 89 | 124 | 125 | 126 |
| 5 | PSMB893 | SSYGIH | WVAVIWYDGSNKY | VRGVGPTSYYYNYGMD | IGSNTVNWF | LLIYSDNQRP | AAWDDSLNGY |
| | | 155 | 156 | 157 | 90 | 91 | 92 |
| 6 | PSMB894 | SSYGIH | WVAVIWYDGSNKY | VRGVGPTSYYYNYGMD | IGADYDVHWY | LLIYGNSNRP | QSYDSSLSGW |
| | | 155 | 156 | 157 | 124 | 125 | 126 |
| 7 | PSMB895 | SSYAMS | WVSAISGGIGSTY | AKDGVGATPYYYFD | IGNNYVSWY | LLIYDNNKRP | GTWDSSLSAY |
| | | 223 | 224 | 225 | 226 | 227 | 228 |
| 8 | PSMB896 | SSYAMS | WVSAISGGIGSTY | AKDGVGATPYYYFD | IGINYVSWY | LLIYDNNKRP | GTWDSSLSAV |
| | | 223 | 224 | 225 | 260 | 227 | 262 |
| 9 | PSMB897 | SSYAMS | WVSAISGGSGSTY | AKDGVGATPYYYFD | IGNNYVSWY | LLIYDNNKRP | GTWDSSLSAY |
| | | 223 | 292 | 225 | 226 | 227 | 228 |
| 10 | PSMB898 | SSYAMS | WVSAISGGSGSTY | AKDGVGATPYYYFD | IGINYVSWY | LLIYDNNKRP | GTWDSSLSAV |
| | | 223 | 292 | 225 | 260 | 227 | 262 |
| 11 | PSMB899 | SSYAMS | WVSAISGGYGAPY | AKDGVGATPYYYFD | IGNNYVSWY | LLIFDNNKRP | GTWDSSLSAY |
| | | 223 | 360 | 225 | 226 | 363 | 228 |
| 12 | PSMHB49SC1133_011A11_1 | SFYSMN | WVSSISSSGNYIY | ARSYSGSYDAFD | SSSFLAWY | LLISGASSRA | QQYGVSPW |
| | | 393 | 394 | 395 | 396 | 397 | 398 |
| 13 | PSMB896-G100A | SSYAMS | WVSAISGGIGSTY | AKDAVGATPYYYFD | IGINYVSWY | LLIYDNNKRP | GTWDSSLSAV |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 223 | 224 | 429 | 260 | 227 | 262 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E | SSYNMN | WVAIIYYDESNKY | ARERGRDYYGMD | KQYAYWY | LVIYKDSERP | QSADSSGTY |
| | | 461 | 462 | 463 | 464 | 465 | 466 |
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E | NNYNMN | WVSHISTSSSNKY | AREGVGADYGDYYYYGMD | VGGYNYVSWY | LMIYEVSNRP | SSYTSSYTY |
| | | 495 | 496 | 497 | 498 | 499 | 500 |
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01 | STYGMH | WVAFISYDGSNKY | AGRDNLRFLEWFMD | RSNLAWY | LLIYGASTRA | HQYNDWPPY |
| | | 529 | 530 | 531 | 532 | 533 | 534 |
| 17 | PSMA_P72_F07 | SSYGMN | WVAVTSYDGSNKY | ARDPYSSSWNGAFD | SKSVHWY | LVVYDDSDRP | QVWDSSTDHV |
| | | 563 | 564 | 565 | 566 | 567 | 568 |
| 18 | PSMA_P72_E07 | ITYGMH | WVAVVSFDESNKY | ARALRDGNNWDYFNGMD | IGSNTVNWF | LLIYSDNQRP | AAWDDSLNGY |
| | | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 |
| 19 | PSMA_P72_D01 | NNYNMN | WVSHISTSSSNKY | ARDGVGADYGDYYYYGMD | VGGYNYVSWY | LMIYEVSNRP | SSYTSSYTY |
| | | 495 | 496 | 633 | 498 | 499 | 500 |
| 20 | PSMA_P72_C01 | SGYGMH | WVAVMSYDGSNRF | ARDTVWGSHPDAFD | SKSVHWY | LVVYDDSDRP | QVWDSSSDHG |
| | | 665 | 666 | 667 | 566 | 567 | 670 |
| 21 | PSMA_P72_A10 | SSYNMN | WVAIIYYDGSNKY | ARERGRDYYGMD | KQYAYWY | LVIYKDSERP | QSADSSGTY |
| | | 461 | 700 | 463 | 464 | 465 | 466 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02 | ISYYWS | WIGRIYSSGSTN | AKVGVWPGAFD | IGSNTVNWY | LLIYSSNQRP | AAWDDSLNGV |
| | | 733 | 734 | 735 | 736 | 737 | 738 |
| 23 | PSMA_P72_G02 | SGYGMH | WVAVISYDGSNKY | ARDRIWGSRGYYYGMD | VGGYNYVSWY | LMIYEVSNRP | SSYTITSTL |
| | | 665 | 768 | 769 | 498 | 499 | 772 |
| 24 | PSMA_P72_A11 | SGYGLH | WVTLISYDGSNKY | AKTTVSDPYYYGMD | SKSVHWY | LVVYDDSDRP | QVWDSSSDHV |
| | | 801 | 802 | 803 | 566 | 567 | 806 |

**Таблица 9. Аминокислотные последовательности CDR антитела к PSMA по IMGT**

| № | Название белка | CDR1 HC по IMGT | CDR2 HC по IMGT | CDR3 HC по IMGT | CDR1 LC по IMGT | CDR2 LC по IMGT | CDR3 LC по IMGT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | PSMB889 | GFTFSRYN | INSNSRYI | AKTMGDYYYYYGMDV | SFNLGAGYD | DNS | QSYDSSLSGVV |
| | | 25 | 26 | 27 | 28 | 11 | 6 |
| 2 | PSMB890 | GFTFSRYN | INSNSRYI | AKTMGDYYYYYGMDV | LSNIGAGYD | GNI | QSYDSSLSSYV |
| | | 25 | 26 | 27 | 62 | 45 | 40 |
| 3 | PSMB891 | GFTFITYG | VSFDESNK | ARALRDGNNWDYFNG MDV | SSNIGSNT | SDN | AAWDDSLNGYV |
| | | 93 | 94 | 95 | 96 | 79 | 74 |
| 4 | PSMB892 | GFTFITYG | VSFDESNK | ARALRDGNNWDYFNG MDV | SSNIGADYD | GNS | QSYDSSLSGWV |
| | | 93 | 94 | 95 | 130 | 113 | 108 |
| 5 | PSMB893 | GFTFSSYG | IWYDGSNK | VRGVGPTSYYYNYGMD V | SSNIGSNT | SDN | AAWDDSLNGYV |
| | | 161 | 162 | 163 | 96 | 79 | 74 |
| 6 | PSMB894 | GFTFSSYG | IWYDGSNK | VRGVGPTSYYYNYGMD V | SSNIGADYD | GNS | QSYDSSLSGWV |
| | | 161 | 162 | 163 | 130 | 113 | 108 |
| 7 | PSMB895 | GFTFSSYA | ISGGIGST | AKDGVGATPYYFDY | SSNIGNNY | DNN | GTWDSSLSAYV |
| | | 229 | 230 | 231 | 232 | 215 | 210 |
| 8 | PSMB896 | GFTFSSYA | ISGGIGST | AKDGVGATPYYFDY | SSNIGINY | DNN | GTWDSSLSAVV |
| | | 229 | 230 | 231 | 266 | 215 | 244 |
| 9 | PSMB897 | GFTFSSYA | ISGGSGST | AKDGVGATPYYFDY | SSNIGNNY | DNN | GTWDSSLSAYV |
| | | 229 | 298 | 231 | 232 | 215 | 210 |
| 10 | PSMB898 | GFTFSSYA | ISGGSGST | AKDGVGATPYYFDY | SSNIGINY | DNN | GTWDSSLSAVV |
| | | 229 | 298 | 231 | 266 | 215 | 244 |
| 11 | PSMB899 | GFIFSSYA | ISGGYGAP | AKDGVGATPYYFDD | SSNIGNNY | DNN | GTWDSSLSAYV |
| | | 365 | 366 | 367 | 232 | 215 | 210 |
| 12 | PSMHB49SC1133 _011A11_1 | GFTFSFYS | ISSSGNYI | ARSYSGSYDAFDF | QSVSSSF | GAS | QQYGVSPWT |
| | | 399 | 400 | 401 | 402 | 385 | 380 |
| 13 | PSMB896-G100A | GFTFSSYA | ISGGIGST | AKDAVGATPYYFDY | SSNIGINY | DNN | GTWDSSLSAVV |
| | | 229 | 230 | 435 | 266 | 215 | 244 |
| 14 | PSMA_P72_A10-HC-G54E | GFTFSSYN | IYYDESNK | ARERGRDYYGMDV | ALPKQY | KDS | QSADSSGTYV |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 467 | 468 | 469 | 470 | 453 | 448 |
| 15 | PSMA_P72_D01-HC-D95E | GFTFNNYN | ISTSSSNK | AREGVGADYGDYYYYGMDV | SSDVGGYNY | EVS | SSYTSSYTYV |
| | | 501 | 502 | 503 | 504 | 487 | 482 |
| 16 | PSMA_P72_F01 и PSMA_P75_F01 | GFTFSTYG | ISYDGSNK | AGRDNLRFLEWFMDV | QSVRSN | GAS | HQYNDWPPYT |
| | | 535 | 536 | 537 | 538 | 385 | 516 |
| 17 | PSMA_P72_F07 | GFTFSSYG | TSYDGSNK | ARDPYSSSWNGAFDI | NIGSKS | DDS | QVWDSSTDHVV |
| | | 161 | 570 | 571 | 572 | 555 | 550 |
| 18 | PSMA_P72_E07 | GFTFITYG | VSFDESNK | ARALRDGNNWDYFNGMDV | SSNIGSNT | SDN | AAWDDSLNGYV |
| | | 93 | 94 | 95 | 96 | 79 | 74 |
| 19 | PSMA_P72_D01 | GFTFNNYN | ISTSSSNK | ARDGVGADYGDYYYYGMDV | SSDVGGYNY | EVS | SSYTSSYTYV |
| | | 501 | 502 | 639 | 504 | 487 | 482 |
| 20 | PSMA_P72_C01 | GFSFSGYG | MSYDGSNR | ARDTVWGSHPDAFDI | NSGSKS | DDS | QVWDSSSDHGV |
| | | 671 | 672 | 673 | 674 | 555 | 652 |
| 21 | PSMA_P72_A10 | GFTFSSYN | IYYDGSNK | ARERGRDYYGMDV | ALPKQY | KDS | QSADSSGTYV |
| | | 467 | 706 | 469 | 470 | 453 | 448 |
| 22 | PSMA_P72_F02 и PSMA_P70_F02 | GGSIISYY | IYSSGST | AKVGVWPGAFDI | SSNIGSNT | SSN | AAWDDSLNGVV |
| | | 739 | 740 | 741 | 96 | 725 | 720 |
| 23 | PSMA_P72_G02 | GFSFSGYG | ISYDGSNK | ARDRIWGSRGYYYGMDV | SSDVGGYNY | EVS | SSYTITSTLV |
| | | 671 | 536 | 775 | 504 | 487 | 754 |
| 24 | PSMA_P72_A11 | GFSFSGYG | ISYDGSNK | AKTTVSDPYYYGMDV | NIGSKS | DDS | QVWDSSSDHVV |
| | | 671 | 536 | 809 | 572 | 555 | 788 |

**[00551]** Примеры молекул, связывающих PSMA, в LH (VL-линкер-VH) или HL (VH-линкер-VL) в формате scFv представлены ниже.

**Таблица 10. Молекулы, связывающие PSMA, в LH (VL-линкер-VH) или HL (VH-линкер-VL) в формате scFv с использованием линкера с SEQ ID NO:1419**

| | **Молекулы, связывающие PSMA, в LH (VL-линкер-VH) или HL (VH-линкер-VL) в формате scFv** |
|---|---|
| LH scFv PSMB895 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVT VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMN SLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1485) |
| LH scFv PSMB896 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTV LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQMNSL RAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1486) |
| LH scFv PSMB897 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNK RPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGTGTKVT VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1487) |
| LH scFb PSMB898 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKR PSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAVVFGGGTKLTV LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1488) |
| LH scFv PSMA_P75_F01 | EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCHQYNDWPPYTFGQGTKLEIKG GSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMH WVRQAPGKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKHTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAGRDNLRFLEWFMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1489) |
| LH scFv PSMA_P70_F02 | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSSNQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLT VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYY WSWIRQPAGKGLEWIGRIYSSGSTNYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCAKVGVWPGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:1490) |
| LH scFv PSMA_P72_A10 -HC-G54E | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSER PSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVLG GSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMN WVRQAPGKGLEWVAIIYYDESNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1491) |
| LH scFv PSMA_P72_D01 -HC-D95E | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLT VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNY NMNWVRQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSMYLQMNS LRDEDTAVYYCAREGVGADYGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:1492) |
| LH scFv | SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDR |

| | |
|---|---|
| PSMA_P72_F07 | PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSTDHVVFGGGTKLTV<br>LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG<br>MNWVRQAPGKGLEWVAVTSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMSS<br>LRAEDTAVYYCARDPYSSSWNGAFDIWGPGTMVTVSS<br>(SEQ ID NO:1493) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_E07 | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGTAPKLLIYSDNQR<br>PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVT<br>VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFITYG<br>MHWVRQAPGKGLEWVAVVSFDESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARALRDGNNWDYFNGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1494) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_D01 | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS<br>NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLT<br>VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNY<br>NMNWVRQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSMYLQMNS<br>LRDEDTAVYYCARDGVGADYGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1495) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_C01 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNSGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDR<br>PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHGVFGGGTKLTV<br>LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYG<br>MHWVRQAPGKGLEWVAVMSYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTLYLQMN<br>SLRPEDTAVYYCARDTVWGSHPDAFDIWGQGTVVTVSS<br>(SEQ ID NO:1496) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_A10 | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSER<br>PSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVLG<br>GSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMN<br>WVRQAPGKGLEWVAIIYYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRA<br>EDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1497) |
| LH scFv<br>PSMA_P70_F02 | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSSNQR<br>PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLT<br>VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYY<br>WSWIRQPAGKGLEWIGRIYSSGSTNYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTA<br>ADTAVYYCAKVGVWPGAFDIWGQGTMVTVSS<br>(SEQ ID NO:1498) |
| HL scFv<br>PSMA_P72_G02 | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS<br>YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDRIWGS<br>RGYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSALTQPASVSGS<br>PGQSITISCTGASSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGS<br>KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTITSTLVFGGGTKLTVL<br>(SEQ ID NO:1499) |
| HL scFv<br>PSMA_P72_C01 | QVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVM<br>SYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCARDTVWGS<br>HPDAFDIWGQGTVVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQ<br>TARITCGGNNSGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNT<br>ATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHGVFGGGTKLTVL<br>(SEQ ID NO:1500) |
| HL scFv<br>PSMA_P72_A11 | QVQLQESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGLHWVRQAPGRGLEWVTLISY<br>DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTTVSDPY<br>YYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVAPGQ<br>TARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGTNSGNTA<br>TLTISRAEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL<br>(SEQ ID NO:1526) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_A10 | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDSER<br>PSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEADYYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVLG |

| | |
|---|---|
| | GSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMN<br>WVRQAPGKGLEWVAIIYYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRA<br>EDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1527) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_C01 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNSGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDR<br>PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHGVFGGGTKLTV<br>LGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYG<br>MHWVRQAPGKGLEWVAVMSYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTLYLQMN<br>SLRPEDTAVYYCARDTVWGSHPDAFDIWGQGTVVTVSS<br>(SEQ ID NO:1528) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_D01 | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVS<br>NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLT<br>VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNY<br>NMNWVRQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSMYLQMNS<br>LRDEDTAVYYCARDGVGADYGDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1529) |
| LH scFv<br>PSMA_P72_E07 | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGTAPKLLIYSDNQR<br>PSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVT<br>VLGGSEGKSSGSGSESKSTGGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFITYG<br>MHWVRQAPGKGLEWVAVVSFDESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARALRDGNNWDYFNGMDVWGQGTTVTVSS<br>(SEQ ID NO:1530) |
| HL scFv<br>PSMA_P72_A11 | QVQLQESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGLHWVRQAPGRGLEWVTLISY<br>DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTTVSDPY<br>YYGMDVWGQGTTVTVSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVAPGQ<br>TARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGTNSGNTA<br>TLTISRAEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL<br>(SEQ ID NO:1531) |

**[00552]** Примеры последовательностей кДНК PSMA представлены ниже.

**[00553]** SEQ ID NO:1026 (кДНК VH PSMB889 и PSMB890)

GAGGTGCAACTGGTCGAATCTGGAGGGGGACTGGTTAAGCCTGGGGGTAGCTTG
CGTCTTAGCTGTGCCGCTAGCGGCTTCACCTTCTCACGTTACAATATGAATTGGGT
TCGACAGGCCCCTGGCAAAGGTCTTGAGTGGGTTTCATCCATTAACTCAAATTCA
CGATATATCTACTACGCAGATTCTGTTAAGGGTCGATTCACTATATCTCGAGACA
GTGCCAAGAATTCCTTGTACTTGCAGATGAATAGCTTGAGGGCCGAAGATACTGC
CGTGTACTACTGTGCAAAGACAATGGGAGATTATTATTACTATTACGGCATGGAC
GTGTGGGGGCAGGGGACAACAGTCACCGTAAGCAGT

**[00554]** SEQ ID NO:1028 (кДНК VH PSMB891 и PSMB892)

GAGGTGCAATTGGTTGAGAGTGGCGGGGGGGTCGTTCAACCAGGTCGCAGCTTG
CGACTCTCTTGTGCCGCCAGCGGTTTCACATTCATAACTTACGGGATGCACTGGGT
GCGACAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTGGGTTGCTGTGGTGTCTTTCGATGA
GTCTAATAAGTACTATGCAGACTCTGTTAAAGGCCGATTTACTATTAGCCGAGAC
AACTCTAAAAATACTCTGTACCTCCAGATGAATAGTTTGCGAGCAGAAGATACAG
CAGTTTATTATTGTGCCAGGGCTCTTAGGGACGGTAATAATTGGGATTACTTTAAC
GGCATGGACGTATGGGGGCAAGGCACTACCGTTACTGTATCATCC

**[00555]** SEQ ID NO:1030 (кДНК VH PSMB893 и PSMB894)

CAAGTGCAGTTGGTTGAGTCAGGTGGAGGAGTGGTCCAGCCTGGTCGGAGCCTCA
GATTGTCCTGCGTGGCAAGCGGATTCACCTTTTCTTCTTACGGTATTCACTGGGTA
CGGCAAGCACCAGGGAAAGGGTTGGAGTGGGTCGCTGTGATTTGGTACGACGGG
TCAAATAAGTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGTCGCTTTACAATCTCTAGGGATA
ACTCAAAAAACACACTGTACCTGCAAATGAATAGTCTCCGTGCAGAAGACACAG
CAGTATATTATTCTGTGCGCGGAGTAGGGCCCACTTCTTATTATTACAACTACGGT
ATGGATGTATGGGGCCAGGGCACTACCGTTACTGTATCTTCC

**[00556]** SEQ ID NO:1032 (кДНК VH PSMB895, PSMB946, PSMB896 и PSMB947)

GAGGTACAACTTGTGGAAAGTGGAGGCGGTCTTGTCCAACCTGGAGGATCTCTCC
GATTGAGTTGCGCAGCCAGCGGGTTTACTTTTTCTTCATACGCCATGTCCTGGGTG
CGGCAAGCACCAGGTAAAGGACTTGAGTGGGTATCTGCTATTTCAGGGGGGATA
GGCTCAACATACTATGCTGATAGCGTGAAAGGTAGGTTCACCATTTCCCGTGACA
ATAGTAAAAACACATTGTGGCTCCAAATGAACAGCCTTAGGGCTGAAGACACCG
CTGTTTACTACTGCGCTAAAGACGGTGTAGGGGCAACTCCCTATTACTTCGATTAT
TGGGGACAAGGAACCTTGGTAACAGTTTCAAGC

**[00557]** SEQ ID NO:1034 (кДНК VH PSMB897, PSMB948, PSMB898 и PSMB949)

GAAGTCCAGTTGGTAGAATCTGGAGGCGGGCTGGTACAGCCTGGCGGTTCCTTGC
GCCTCTCATGTGCCGCAAGCGGGTTTACCTTCAGCTCTTACGCAATGTCATGGGTG
CGTCAGGCCCCTGGAAAAGGTCTCGAGTGGGTCAGTGCCATTTCTGGGGGCTCCG
GCTCCACCTACTACGCAGATTCAGTTAAAGGGAGATTTACAATCTCAAGAGATAA
CAGTAAAAACACCCTCTACCTCCAGATGAACTCACTTCGAGCTGAGGATTCAGCA
GTATATTACTGTGCTAAAGACGGTGTAGGTGCAACTCCCTACTATTTCGACTATTG
GGGCCAAGGGACTTTGGTGACAGTAAGTAGT

**[00558]** SEQ ID NO:1036 (кДНК VH PSMB899)

GAGGTGCAGCTTGTAGAATCAGGGGGAGGACTGGTGCAGCCAGGCGGATCATTG
AGACTGAGTTGTACTGCCAGCGGATTCATATTCTCCAGTTATGCCATGAGCTGGG
TGCGGCAGGCACCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGGTCTCTGCCATAAGCGGTGGAT
ACGGTGCTCCATACTATGCTGACACCGTAAAAGGGCGGTTCACCATCTCCCGAGA
CAATAGTAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAACTCCCTCCGCGCTGAAGATACA
GCCGTTTATTACTGCGCCAAAGATGGAGTCGGGGCCACTCCATACTACTTCGATG
ATTGGGGACAAGGGATCCTCGTCACTGTTAGCTCA

**[00559]** SEQ ID NO:1532 (кДНК VH PSMB896-G100A)

GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGA
GACTGTCTTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTC
CGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGCATCG
GCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAA
CTCCAAGAACACCCTGTGGCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGATACCGCC
GTGTACTACTGTGCCAAGGATGCCGTGGGCGCTACCCCTTACTACTTCGATTATTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCT

**[00560]** SEQ ID NO:1037 (кДНК VL PSMB889)

CAATCCGTGCTTACACAACCACCATCAGTAAGCGGGGCTCCAGGCCAAAGAGTA
ACCATCTCATGCACTGGTTCCAGCTTCAACCTTGGTGCCGGATATGATGTCCATTG
GTATCAACAAGTCCCTGGAACCGTCCCAAAACTCCTGATCTACGATAATTCAAAT
CGACCTTCCGGAGTGCCAGATCGGTTCAGTGGATCTAAAAGCGGCACCAGTGCCT
CTCTTGCCATTACTGGATTGCAAGCTGAAGATGAGACAGTTTATTACTGTCAGTCC
TACGATTCTAGTTTGTCCGGAGTGGTTTTCGGTGGTGGTACTAAGCTCACCGTGCT
G

**[00561]** SEQ ID NO:1038 (кДНК VL PSMB890)

AGCAGCGAGCTGACACAACCTCCCTCCGTTTCTGGAGCCCCAGGTCAAAGAGTGA
CTATTAGTTGTGCAGGCTCCCTTTCAAATATAGGAGCAGGTTATGATGTTCATTGG
TATCAACAACTTCCAGGCACAGCACCAAAACTCCTTATATACGGAAACATAAATC
GCTTGAGCGGTGTACCCGAACGCTTCAGTGGCAGCAAGTCTGGCACCAGCGCTTC
CTTGGCAATAACCGGACTCCAGGCTGAGGATGGCGCTGATTACTATTGCCAGTCC
TATGATAGCTCCCTCTCTTCATATGTCTTCGGAACTGGTACAAAAGTGACCGTGCT
T

**[00562]** SEQ ID NO:1039 (PSMB891 и кДНК VL PSMB893)

CAGTCCGTGTTGACACAACCTCCAAGCGCCTCAGGGACCCCAGGACAGGGTGTG
ACAATATCCTGTTCCGGCAGTAGCAGTAACATTGGGTCTAATACCGTTAACTGGT
TCCAGCAACTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTTTTGATCTACAGTGACAACCAACG
ACCCTCTGGCGTACCCGACCGTTTCTCAGGTTCCAAAAGCGGGACCTCAGCATCT
CTCGCTATCTCCGGTCTGCAAAGTGAGGACGAAGCCGATTACTACTGTGCAGCCT
GGGACGATTCACTGAATGGGTATGTTTTCGGAACTGGTACCAAAGTGACTGTGTT
G

**[00563]** SEQ ID NO:1040 (PSMB892 и кДНК VL PSMB894)

CAGTCCGTTCTCACACAGCCACCATCAGTAAGTGGCGCTCCCGGTCAAAGAGTAA
CTATTTCATGTACTGGTAGTTCAAGCAATATAGGTGCTGACTATGACGTCCATTGG
TATCAGCACTTGCCCGGCACTGCACCTAAACTTCTGATATACGGAAATAGTAACA
GACCTAGTGGGGTTCCAGACCGTTTCTCCGGGAGTAAAAGTGGAACAAGCGCTTC
ACTTGCAATTACTGGCCTCCAGGCTGAAGATGAAACCGACTATTACTGCCAAAGC
TACGATTCTAGCCTGTCTGGGTGGGTTTTCGGCGGGGGAACTAAATTGACCGTCT
TG

**[00564]** SEQ ID NO:1043 (PSMB895, PSMB946, PSMB897 и кДНК VL PSMB948)

CAATCTGTCCTGACTCAACCTCCCTCAGTCTCAGCCGCACCAGGACAGAAGGTGA
CAATTAGCTGTTCAGGTTCTTCAAGTAACATCGGTAACAACTACGTCTCATGGTAT
CAACAGCTTCCCGGAACAGCACCCAAACTGCTGATATATGATAACAACAAACGG
CCATCTGGAATACCAGACCGGTTCTCAGGCTCCAAGAGCGGTACTAGCGCAACTT
TGGGAATCACCGGTTTGCAGACTGGGGATGAGGCAGACTATTACTGCGGCACCTG
GGATTCCAGTCTGTCTGCTTATGTTTTTGGGACCGGGACAAAGGTGACTGTCCTT

**[00565]** SEQ ID NO:1044 (PSMB896, PSMB947, PSMB898 и кДНК VL PSMB949)

CAGAGTGTCCTTACTCAGCCTCCTAGCGTTAGCGCCGCCCCTGGACAGAAGGTTA
CTATCTCCTGCTCAGGGAGTTCCAGTAATATTGGAATCAATTATGTGAGTTGGTAT
CAGCAGTTGCCCGGCACCGCTCCTAAATTGCTTATCTATGACAACAATAAACGAC
CTAGTGGTATCCCTGATCGTTTTTCTGGATCAAAATCTGGTACTAGCGCAACCCTC
GGTATCACCGGACTGCAAACAGGTGATGAAGCAGACTATTATTGCGGCACCTGG
GACTCATCACTCTCCGCCGTCGTTTTCGGGGGCGGAACCAAACTTACAGTATTG

**[00566]** SEQ ID NO:1047 (кДНК VL PSMB899)

CAAAGCGTGCTGACACAGCCTCCATCAGTCAGCGCAGCCCCAGGACAGAAAGTC
ACTATTTCTTGCAGCGGTAGCAGCTCTAATATCGGCAATAATTACGTCTCCTGGTA
TCAGCAGCTCCCCGGCACTGCACCTAAGTTGCTCATCTTCGATAATAACAAACGT
CCTTCAGGCATTCCCGACCGATTCTCAGGTTCAAAATCAGGAACCAGTGCTACTT
TGGGAATAACAGGTCTGCAAACTGGTGATGAAGCTGATTACTACTGCGGTACCTG
GGATAGCTCTCTCAGTGCCTATGTATTCGGGACTGGCACAAAGGTTACTGTTCTG

**[00567]** SEQ ID NO:1533 (кДНК VL PSMB896-G100A)

CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGAC
CATCTCCTGCTCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCATCAACTACGTGTCCTGGTATC
AGCAGCTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGC
CCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGATCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCT
GGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCACCTG
GGACTCTTCTCTGTCCGCCGTTGTTTTTGGCGGTGGCACCAAGCTGACAGTGCTG

**[00568]** SEQ ID NO:1048 (PSMB889 и кДНК HC PSMB890)

GAGGTGCAACTGGTCGAATCTGGAGGGGGACTGGTTAAGCCTGGGGGTAGCTTG
CGTCTTAGCTGTGCCGCTAGCGGCTTCACCTTCTCACGTTACAATATGAATTGGGT
TCGACAGGCCCCTGGCAAAGGTCTTGAGTGGGTTTCATCCATTAACTCAAATTCA
CGATATATCTACTACGCAGATTCTGTTAAGGGTCGATTCACTATATCTCGAGACA
GTGCCAAGAATTCCTTGTACTTGCAGATGAATAGCTTGAGGGCCGAAGATACTGC
CGTGTACTACTGTGCAAAGACAATGGGAGATTATTATTACTATTACGGCATGGAC
GTGTGGGGGCAGGGGACAACAGTCACCGTAAGCAGTGCTTCCACCAAGGGCCCA
TCCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC
AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGA
CCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGA
AGCAGCAGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC
ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA
GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGT

CTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00569]** SEQ ID NO:1050 (PSMB891 и кДНК HC PSMB892)

GAGGTGCAATTGGTTGAGAGTGGCGGGGGGGTCGTTCAACCAGGTCGCAGCTTG
CGACTCTCTTGTGCCGCCAGCGGTTTCACATTCATAACTTACGGGATGCACTGGGT
GCGACAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTGGGTTGCTGTGGTGTCTTTCGATGA
GTCTAATAAGTACTATGCAGACTCTGTTAAAGGCCGATTTACTATTAGCCGAGAC
AACTCTAAAAATACTCTGTACCTCCAGATGAATAGTTTGCGAGCAGAAGATACAG
CAGTTTATTATTGTGCCAGGGCTCTTAGGGACGGTAATAATTGGGATTACTTTAAC
GGCATGGACGTATGGGGGCAAGGCACTACCGTTACTGTATCATCCGCTTCCACCA
AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCG
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG
CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCA
GCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG
ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAG
CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA
CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC
GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGG
ACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC
TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00570]** SEQ ID NO:1052 (PSMB893 и кДНК HC PSMB894)

CAAGTGCAGTTGGTTGAGTCAGGTGGAGGAGTGGTCCAGCCTGGTCGGAGCCTCA
GATTGTCCTGCGTGGCAAGCGGATTCACCTTTTCTTCTTACGGTATTCACTGGGTA
CGGCAAGCACCAGGGAAAGGGTTGGAGTGGGTCGCTGTGATTTGGTACGACGGG
TCAAATAAGTACTACGCCGATTCCGTGAAGGGTCGCTTTACAATCTCTAGGGATA
ACTCAAAAAACACACTGTACCTGCAAATGAATAGTCTCCGTGCAGAAGACACAG
CAGTATATTATTCTGTGCGCGGAGTAGGGCCCACTTCTTATTATTACAACTACGGT
ATGGATGTATGGGGCCAGGGCACTACCGTTACTGTATCTTCCGCTTCCACCAAGG
GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
GAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG

CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA
TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGAC
AAGTCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC
TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00571]** SEQ ID NO:1054 (PSMB895 и кДНК HC PSMB896)

GAGGTACAACTTGTGGAAAGTGGAGGCGGTCTTGTCCAACCTGGAGGATCTCTCC
GATTGAGTTGCGCAGCCAGCGGGTTTACTTTTTCTTCATACGCCATGTCCTGGGTG
CGGCAAGCACCAGGTAAAGGACTTGAGTGGGTATCTGCTATTTCAGGGGGGATA
GGCTCAACATACTATGCTGATAGCGTGAAAGGTAGGTTCACCATTTCCCGTGACA
ATAGTAAAAACACATTGTGGCTCCAAATGAACAGCCTTAGGGCTGAAGACACCG
CTGTTTACTACTGCGCTAAAGACGGTGTAGGGGCAACTCCCTATTACTTCGATTAT
TGGGGACAAGGAACCTTGGTAACAGTTTCAAGCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT
ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCA
GCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCC
TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGTCTA
GATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00572]** SEQ ID NO:1501 (кДНК HC PSMB896-G100A)

GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGA
GACTGTCTTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTC
CGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGCATCG
GCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAA
CTCCAAGAACACCCTGTGGCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGATACCGCC
GTGTACTACTGTGCCAAGGATGCCGTGGGCGCTACCCCTTACTACTTCGATTATTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA

TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGC
CGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCGAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGTCCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
GGTTCACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

**[00573]** SEQ ID NO:1056 (PSMB897 и кДНК HC PSMB898)

GAAGTCCAGTTGGTAGAATCTGGAGGCGGGCTGGTACAGCCTGGCGGTTCCTTGC
GCCTCTCATGTGCCGCAAGCGGGTTTACCTTCAGCTCTTACGCAATGTCATGGGTG
CGTCAGGCCCCTGGAAAAGGTCTCGAGTGGGTCAGTGCCATTTCTGGGGGCTCCG
GCTCCACCTACTACGCAGATTCAGTTAAAGGGAGATTTACAATCTCAAGAGATAA
CAGTAAAAACACCCTCTACCTCCAGATGAACTCACTTCGAGCTGAGGATTCAGCA
GTATATTACTGTGCTAAAGACGGTGTAGGTGCAACTCCCTACTATTTCGACTATTG
GGGCCAAGGGACTTTGGTGACAGTAAGTAGTGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGC
AGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGTCTAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00574]** SEQ ID NO:1058 (кДНК HC PSMB899)

GAGGTGCAGCTTGTAGAATCAGGGGGAGGACTGGTGCAGCCAGGCGGATCATTG
AGACTGAGTTGTACTGCCAGCGGATTCATATTCTCCAGTTATGCCATGAGCTGGG
TGCGGCAGGCACCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGGTCTCTGCCATAAGCGGTGGAT
ACGGTGCTCCATACTATGCTGACACCGTAAAAGGGCGGTTCACCATCTCCCGAGA
CAATAGTAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAACTCCCTCCGCGCTGAAGATACA

GCCGTTTATTACTGCGCCAAAGATGGAGTCGGGGCCACTCCATACTACTTCGATG
ATTGGGGACAAGGGATCCTCGTCACTGTTAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATC
CGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG
GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT
CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC
TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG
CAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT
CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA
GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGT
CTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00575]** SEQ ID NO:1059 (PSMB946 и кДНК HC PSMB947)

GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGA
GACTGTCTTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTC
CGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGCATCG
GCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAA
CTCCAAGAACACCCTGTGGCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGATACCGCC
GTGTACTACTGTGCCAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTACTTCGATTATTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGC
AGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGTCCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

**[00576]** SEQ ID NO:1061 (PSMB948 и кДНК HC PSMB949)

GAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGA
GACTGTCTTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTC
CGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGATCCG
GCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAA
CTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACTCCGCC
GTGTACTACTGTGCTAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTACTTCGATTATTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGC
AGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCCGGCTCACCGTGGACAAGTCCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

**[00577]** SEQ ID NO:1063 (кДНК LC PSMB889)

CAATCCGTGCTTACACAACCACCATCAGTAAGCGGGGCTCCAGGCCAAAGAGTA
ACCATCTCATGCACTGGTTCCAGCTTCAACCTTGGTGCCGGATATGATGTCCATTG
GTATCAACAAGTCCCTGGAACCGTCCCAAAACTCCTGATCTACGATAATTCAAAT
CGACCTTCCGGAGTGCCAGATCGGTTCAGTGGATCTAAAAGCGGCACCAGTGCCT
CTCTTGCCATTACTGGATTGCAAGCTGAAGATGAGACAGTTTATTACTGTCAGTCC
TACGATTCTAGTTTGTCCGGAGTGGTTTTCGGTGGTGGTACTAAGCTCACCGTGCT
GGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG
CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGA
CCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGA
GCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGC
ATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00578]** SEQ ID NO:1064 (кДНК LC PSMB890)

AGCAGCGAGCTGACACAACCTCCCTCCGTTTCTGGAGCCCCAGGTCAAAGAGTGA
CTATTAGTTGTGCAGGCTCCCTTTCAAATATAGGAGCAGGTTATGATGTTCATTGG
TATCAACAACTTCCAGGCACAGCACCAAAACTCCTTATATACGGAAACATAAATC
GCTTGAGCGGTGTACCCGAACGCTTCAGTGGCAGCAAGTCTGGCACCAGCGCTTC
CTTGGCAATAACCGGACTCCAGGCTGAGGATGGCGCTGATTACTATTGCCAGTCC
TATGATAGCTCCCTCTCTTCATATGTCTTCGGAACTGGTACAAAAGTGACCGTGCT
TGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG

CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGA
CCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGA
GCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGC
ATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00579]** SEQ ID NO:1065 (PSMB891 и кДНК LC PSMB893)

CAGTCCGTGTTGACACAACCTCCAAGCGCCTCAGGGACCCCAGGACAGGGTGTG
ACAATATCCTGTTCCGGCAGTAGCAGTAACATTGGGTCTAATACCGTTAACTGGT
TCCAGCAACTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTTTTGATCTACAGTGACAACCAACG
ACCCTCTGGCGTACCCGACCGTTTCTCAGGTTCCAAAAGCGGGACCTCAGCATCT
CTCGCTATCTCCGGTCTGCAAAGTGAGGACGAAGCCGATTACTACTGTGCAGCCT
GGGACGATTCACTGAATGGGTATGTTTTCGGAACTGGTACCAAAGTGACTGTGTT
GGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG
CTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG
CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGA
CCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGA
GCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGC
ATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00580]** SEQ ID NO:1066 (PSMB892 и кДНК LC PSMB894)

CAGTCCGTTCTCACACAGCCACCATCAGTAAGTGGCGCTCCCGGTCAAAGAGTAA
CTATTTCATGTACTGGTAGTTCAAGCAATATAGGTGCTGACTATGACGTCCATTGG
TATCAGCACTTGCCCGGCACTGCACCTAAACTTCTGATATACGGAAATAGTAACA
GACCTAGTGGGGTTCCAGACCGTTTCTCCGGGAGTAAAAGTGGAACAAGCGCTTC
ACTTGCAATTACTGGCCTCCAGGCTGAAGATGAAACCGACTATTACTGCCAAAGC
TACGATTCTAGCCTGTCTGGGTGGGTTTTCGGCGGGGGAACTAAATTGACCGTCT
TGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGA
GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA
GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAG
ACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG
AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACG
CATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00581]** SEQ ID NO:1069 (PSMB895, PSMB846, PSMB897 и кДНК LC PSMB848)

CAATCTGTCCTGACTCAACCTCCCTCAGTCTCAGCCGCACCAGGACAGAAGGTGA
CAATTAGCTGTTCAGGTTCTTCAAGTAACATCGGTAACAACTACGTCTCATGGTAT
CAACAGCTTCCCGGAACAGCACCCAAACTGCTGATATATGATAACAACAAACGG
CCATCTGGAATACCAGACCGGTTCTCAGGCTCCAAGAGCGGTACTAGCGCAACTT
TGGGAATCACCGGTTTGCAGACTGGGGATGAGGCAGACTATTACTGCGGCACCTG
GGATTCCAGTCTGTCTGCTTATGTTTTTGGGACCGGGACAAAGGTGACTGTCCTTG
GTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTT
CAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCA
CCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCC
TGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATG
AAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00582]** SEQ ID NO:1070 (PSMB896, PSMB847, PSMB898 и кДНК LC PSMB849)

CAGAGTGTCCTTACTCAGCCTCCTAGCGTTAGCGCCGCCCCTGGACAGAAGGTTA
CTATCTCCTGCTCAGGGAGTTCCAGTAATATTGGAATCAATTATGTGAGTTGGTAT
CAGCAGTTGCCCGGCACCGCTCCTAAATTGCTTATCTATGACAACAATAAACGAC
CTAGTGGTATCCCTGATCGTTTTTCTGGATCAAAATCTGGTACTAGCGCAACCCTC
GGTATCACCGGACTGCAAACAGGTGATGAAGCAGACTATTATTGCGGCACCTGG
GACTCATCACTCTCCGCCGTCGTTTTCGGGGGCGGAACCAAACTTACAGTATTGG
GTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTT
CAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCA
CCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCC
TGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATG
AAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00583]** SEQ ID NO:1073 (кДНК LC PSMB899)

CAAAGCGTGCTGACACAGCCTCCATCAGTCAGCGCAGCCCCAGGACAGAAAGTC
ACTATTTCTTGCAGCGGTAGCAGCTCTAATATCGGCAATAATTACGTCTCCTGGTA
TCAGCAGCTCCCCGGCACTGCACCTAAGTTGCTCATCTTCGATAATAACAAACGT
CCTTCAGGCATTCCCGACCGATTCTCAGGTTCAAAATCAGGAACCAGTGCTACTT
TGGGAATAACAGGTCTGCAAACTGGTGATGAAGCTGATTACTACTGCGGTACCTG
GGATAGCTCTCTCAGTGCCTATGTATTCGGGACTGGCACAAAGGTTACTGTTCTG
GGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC
CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGAC
CACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAG
CCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCA
TGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00584]** SEQ ID NO:1534 (кДНК LC PSMB896-G100A)

CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGAC
CATCTCCTGCTCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCATCAACTACGTGTCCTGGTATC
AGCAGCTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGC
CCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGATCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCT
GGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACTACTATTGCGGCACCTG
GGACTCTTCTCTGTCCGCCGTTGTTTTTGGCGGTGGCACCAAGCTGACAGTGCTGG
GTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTT
CAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTCGAAACCA
CCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCC
TGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATG
AAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

Примеры аминокислотной и нуклеотидной последовательностей HC и LC определенных антител к PSMA в формате DuoBody или в формате ScFv_LH-шарнирная область CH2-CH3 представлены ниже.

**Таблица 11. Антитела к PSMA (DuoBody)**

| | HC AA | LC AA | ДНК HC | ДНК LC |
|---|---|---|---|---|
| PSMB889 | SEQ ID NO:33 | SEQ ID NO:34 | SEQ ID NO:1048 | SEQ ID NO:1063 |
| PSMB890 | SEQ ID NO:33 | SEQ ID NO:68 | SEQ ID NO:1048 | SEQ ID NO:1064 |
| PSMB891 | SEQ ID NO:101 | SEQ ID NO:102 | SEQ ID NO:1050 | SEQ ID NO:1065 |
| PSMB892 | SEQ ID NO:101 | SEQ ID NO:136 | SEQ ID NO:1050 | SEQ ID NO:1066 |
| PSMB893 | SEQ ID NO:169 | SEQ ID NO:102 | SEQ ID NO:1052 | SEQ ID NO:1065 |
| PSMB894 | SEQ ID NO:169 | SEQ ID NO:136 | SEQ ID NO:1052 | SEQ ID NO:1066 |
| PSMB895 | SEQ ID NO:237 | SEQ ID NO:238 | SEQ ID NO:1054 | SEQ ID NO:1069 |
| PSMB896 | SEQ ID NO:237 | SEQ ID NO:272 | SEQ ID NO:1054 | SEQ ID NO:1070 |
| PSMB896-G100A | SEQ ID NO:441 | SEQ ID NO:272 | SEQ ID NO:1501 | SEQ ID NO:1534 |
| PSMB897 | SEQ ID NO:305 | SEQ ID NO:238 | SEQ ID NO:1056 | SEQ ID NO:1069 |
| PSMB898 | SEQ ID NO:305 | SEQ ID NO:272 | SEQ ID NO:1056 | SEQ ID NO:1070 |
| PSMB899 | SEQ ID NO:373 | SEQ ID NO:374 | SEQ ID NO:1058 | SEQ ID NO:1073 |

**Таблица 12. Антитела к PSMA (ScFv_LH-шарнирная область CH2-CH3)**

| | ScFv_LH-шарнирная область-CH2-CH3<br>AA | ScFv_LH-шарнирная область CH2-CH3<br>ДНК |
|---|---|---|
| PSMB895 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>SSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLI<br>YDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATL<br>GITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSA<br>YVFGTGTKVTVLGGSEGKSSGSGS<br>ESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGG<br>SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRA<br>EDTAVYYCAKDGVGATPYYFDY<br>WGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPP<br>CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW<br>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY<br>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV<br>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPP<br>VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS<br>LSPGK<br>(SEQ ID NO:1134) | CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGACCATCTCCTGC<br>TCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCAACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGC<br>TCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGA<br>TCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCTGGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACT<br>ACTATTGCGGCACCTGGGACTCTTCCCTGTCCGCTTATGTGTTTGGCACCGGCACCAAAGTGACC<br>GTGTTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGC<br>AGCGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGAGACTGTC<br>TTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAA<br>AGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGCATCGGCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGA<br>AGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTGGCTGCAGATGAACTCCCT<br>GAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTAC<br>TTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC<br>TCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC<br>CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT<br>GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC<br>AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGC<br>CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTG<br>CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTG<br>GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCA<br>GATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC<br>GCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA<br>(SEQ ID NO:1135) |

| | | |
|---|---|---|
| PSMB896 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>SSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLG<br>ITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAV<br>VFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSE<br>SKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGS<br>LRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVK<br>GRFTISRDNSKNTLWLQMNSLRAE<br>DTAVYYCAKDGVGATPYYFDYW<br>GQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCP<br>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY<br>VLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV<br>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGK<br>(SEQ ID NO:1136) | CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGACCATCTCCTGC<br>TCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCATCAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGC<br>TCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGA<br>TCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCTGGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACT<br>ACTATTGCGGCACCTGGGACTCTTCTCTGTCCGCCGTTGTTTTTGGCGGTGGCACCAAGCTGACA<br>GTGCTCGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGC<br>AGCGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGAGACTGTC<br>TTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAA<br>AGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGCATCGGCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGA<br>AGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTGGCTGCAGATGAACTCCCT<br>GAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTAC<br>TTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAAC<br>TCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC<br>CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGT<br>GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC<br>AAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC<br>TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGC<br>CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTG<br>CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br>ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTG<br>GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCA<br>GATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC<br>GCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA<br>(SEQ ID NO:1137) |

| | | |
|---|---|---|
| PSMB897 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>SSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLI<br>YDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATL<br>GITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSA<br>YVFGTGTKVTVLGGSEGKSSGSGS<br>ESKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGG<br>SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA<br>PGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA<br>EDSAVYYCAKDGVGATPYYFDY<br>WGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPP<br>CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNW<br>YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY<br>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV<br>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV<br>YVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPP<br>VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS<br>LSPGK<br>(SEQ ID NO:1138) | CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGACCATCTCCTGC<br>TCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCAACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGC<br>TCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGA<br>TCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCTGGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACT<br>ACTATTGCGGCACCTGGGACTCTTCCCTGTCCGCTTATGTGTTTGGCACCGGCACCAAAGTGACC<br>GTGTTGGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGC<br>AGCGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGAGACTGTC<br>TTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAA<br>AGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGATCCGGCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGA<br>AGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCT<br>GAGAGCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGTGCTAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTACT<br>TCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT<br>CACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC<br>AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA<br>AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT<br>GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC<br>CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGC<br>CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA<br>TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAG<br>ATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG<br>CAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA<br>(SEQ ID NO:1139) |

| | | |
|---|---|---|
| PSMB898 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGS<br>SSNIGINYVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLG<br>ITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAV<br>VFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSE<br>SKSTGGSEVQLVESGGGLVQPGGS<br>LRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVK<br>GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE<br>DSAVYYCAKDGVGATPYYFDYW<br>GQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCP<br>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY<br>VLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV<br>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PGK<br>(SEQ ID NO:1140) | CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGTGTCTGCTGCTCCTGGCCAGAAAGTGACCATCTCCTGC<br>TCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCATCAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGC<br>TCCCAAACTGCTGATCTACGACAACAACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGA<br>TCTAAGTCCGGCACCTCTGCTACCCTGGGCATCACAGGATTGCAGACAGGCGACGAGGCCGACT<br>ACTATTGCGGCACCTGGGACTCTTCTCTGTCCGCCGTTGTTTTTGGTGGAGGCACCAAGCTGACA<br>GTGCTCGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGC<br>AGCGAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGGCGGTTCTCTGAGACTGTC<br>TTGTGCCGCTTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTACGCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAA<br>AGGACTGGAATGGGTGTCCGCTATCTCTGGCGGATCCGGCTCTACCTACTACGCCGACTCTGTGA<br>AGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCT<br>GAGAGCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGTGCTAAAGATGGCGTGGGCGCTACCCCTTACTACT<br>TCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTTTCTTCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACT<br>CACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC<br>AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTG<br>AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA<br>AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT<br>GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC<br>CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGC<br>CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA<br>TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGG<br>CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAG<br>ATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG<br>CAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA<br>(SEQ ID NO:1141) |

| | | |
|---|---|---|
| PSMA_P75_F01 | EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRA<br>SQSVRSNLAWYQQKPGQAPRLLIY<br>GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTI<br>SSLQSEDFAVYYCHQYNDWPPYTF<br>GQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKS<br>TGGSQVQLQESGGGVVQPGRSLRL<br>SCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGK<br>GLEWVAFISYDGSNKYYADSVKG<br>RFTISRDNSKHTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCAGRDNLRFLEWFMDVW<br>GQGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCP<br>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY<br>VLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV<br>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>PG<br>(SEQ ID NO:1252) | GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGAACTCTGTCTGTGTCTCCTGGCGAGAGAGCTACCCTGTC<br>TTGCAGAGCCTCTCAGTCCGTGCGGTCTAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCC<br>CTAGACTGCTGATCTACGGCGCTTCTACCAGAGCCACAGGCATCCCTGCCAGATTTTCTGGCTCT<br>GGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACAATCAGTTCCCTGCAGTCCGAGGACTTCGCCGTGTACTA<br>CTGCCACCAGTACAACGACTGGCCTCCTTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAA<br>GGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCCAA<br>GTTCAGTTGCAAGAATCTGGTGGCGGCGTGGTGCAGCCTGGAAGATCTCTGAGACTGTCTTGTGC<br>CGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCACCTATGGAATGCATTGGGTCCGACAGGCTCCCGGCAAAGGAC<br>TGGAATGGGTCGCCTTCATCTCCTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGCACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGC<br>CGAGGATACCGCTGTGTACTATTGCGCCGGCAGAGACAACCTGCGGTTCCTGGAATGGTTCATG<br>GATGTGTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACAGTTAGTTCTGAGCCCAAATCTAGCGACAAAACTC<br>ACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA<br>AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGA<br>GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA<br>GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG<br>CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC<br>CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACGTGCTGCC<br>CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGCTGTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT<br>CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACCTCACCTGGC<br>CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGA<br>TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br>AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT<br>(SEQ ID NO:1502) |

| | | |
|---|---|---|
| PSMA_P70_F02 | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS<br>SSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLI<br>YSSNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL<br>AISGLQSEDEADYYCAAWDDSLN<br>GVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSG<br>SESKSTGGSEVQLLESGPGLVKPSE<br>TLSLTCTVSGGSIISYYWSWIRQPA<br>GKGLEWIGRIYSSGSTNYNPSLKSR<br>VTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADT<br>AVYYCAKVGVWPGAFDIWGQGT<br>MVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE<br>AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE<br>VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS<br>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK<br>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVL<br>PPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL<br>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN<br>VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP<br>G<br>(SEQ ID NO:1264) | CAGTCCGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGAACACCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTG<br>CTCCGGCTCCTCCTCCAACATCGGCTCTAACACCGTGAACTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAG<br>CCCCTAAACTGCTGATCTACTCTTCCAACCAGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCTGGCT<br>CCAAGTCTGGCACCTCCGCTAGCCTGGCTATTTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGATTAC<br>TACTGTGCCGCCTGGGATGATTCTCTGAACGGCGTTGTGTTTGGCGGAGGCACCAAATTGACAGT<br>TCTTGGCGGCTCCGAGGGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAG<br>CGAAGTTCAGCTGTTGGAATCTGGACCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGAGACACTGTCTCTGACCT<br>GTACCGTGTCCGGCGGCTCCATCATCTCCTACTACTGGTCCTGGATCAGACAGCCTGCCGGCAAA<br>GGACTGGAATGGATCGGCAGAATCTACTCCTCCGGCAGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGT<br>CCCGCGTGACCATGTCTGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCTCTGTGACC<br>GCCGCTGATACCGCTGTGTACTACTGCGCTAAAGTCGGAGTGTGGCCTGGCGCCTTTGATATCTG<br>GGGACAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCT<br>(SEQ ID NO:1503) |

## ПРИМЕР 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК АНТИТЕЛ К PSMA

### ПРИМЕР 3.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К PSMA

**[00585]** Концентрацию белка для каждого очищенного мАт определяли посредством измерения оптической плотности при 280 нм на спектрофотометре NANODROP1000 или многоканальном спектрофотометре TRINEAN DROPSENSE96 и рассчитывали с использованием коэффициента экстинкции, основанного на аминокислотной последовательности. ЭХ-ВЭЖХ очищенных антител выполняли, прогоняя образцы на колонке TOSOH TSKgel BioAssist G3SWxl в 0,2 М натрия фосфата, pH 6,8 при 1 мл/мин на Waters Alliance HPLC в течение 20 минут. Элюат контролировали по поглощению при 280 нм. Для определения соответствующего образования гетеродимеров биспецифические антитела (бсАт) анализировали методом масс-анализа интактных белков.

### ПРИМЕР 3.2. АНТИТЕЛА К PSMA СВЯЗЫВАЮТ PSMA С ВЫСОКОЙ АФФИННОСТЬЮ

**[00586]** Аффинность связывания выбранных антител к PSMA с ECD рекомбинантного PSMA человека, PSMA яванского макака или мыши (PSMW39, PSMW1 и PSMW29 соответственно) определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием прибора BIACORE 8K (ELN PSMA-00702). Антитела захватывали на чипе C1, модифицированном козьим антителом к Fc, и титровали 3-кратными последовательными разведениями антигена PSMA, охватывающими концентрации от 1 нМ до 11,1 нМ. Ассоциацию и диссоциацию отслеживали в течение 3 и 15 минут соответственно с использованием скорости потока 50 мкл/мин. Необработанные данные о связывании проверяли посредством вычитания сигналов связывания аналита из сигналов для холостых образцов и анализировали с применением модели связывания Ленгмюра 1 : 1 с применением программного обеспечения для оценки Biacore Insight для получения кинетических характеристик, которые применяли для расчета аффинности связывания. Кинетические параметры связывания выбранных антител приведены в **таблице 13**. Антитела к PSMA захватывали с помощью антитела к Fc человека и вводили антигены в раствор. Было обнаружено, что антитела к PSMA связывают как PSMA человека, так и PSMA яванского макака с аффинностями от пикомолярных до наномолярных.

**Таблица 13. Аффинности (KD) для взаимодействия антител к PSMA с PSMA человека, яванского макака или мыши, полученные способом BIACORE (SPR)**

| Антитело | Человек, $K_D$ (M) | Яванский макак, $K_D$ (M) | Мышь, $K_D$ (M) |
|---|---|---|---|
| PSMB889 | ≤ 2,27E-11 | Плохое соответствие | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB890 | плохое соответствие | Низкое/отсутствующее связывание | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB891 | ≤ 2,53E-10 | ≤ 2,10E-10 | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB892 | 3,22E-09 | 5,67E-09 | 4,04E-10 |
| PSMB893 | Низкое/отсутствующее связывание | 2,60E-07 | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB894 | Захват отсутствует | Захват отсутствует | Захват отсутствует |
| PSMB895 | 7,04E-10 | 2,83E-09 | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB896 | ≤ 8,76E-11 | 6,58E-10 | 1,36E-09 |
| PSMB897 | 1,28E-09 | 3,93E-09 | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB898 | 3,33E-10 | 1,19E-09 | Низкое/отсутствующее связывание |
| PSMB899 | 1,32E-10 | 1,47E-09 | Низкое/отсутствующее связывание |

## ПРИМЕР 3.3. ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ АНТИТЕЛ К PSMA

**[00587]** Термостабильность (конформационную стабильность) антител к PSMA определяли способом nanoDSF с помощью прибора Prometheus. Измерения проводили путем загрузки образца в 24-капиллярную матрицу из 384-луночного планшета для образцов. Были выполнены дублирующие запуски. Термические сканограммы варьируют от 20 °C до 95 °C со скоростью 1,0 °C/мин. Данные были обработаны для получения интегрированных данных и анализа первой производной для 330 нм, 350 нм, соотношения 330/350 и данных о рассеянии, из которых были получены термические переходы, начало развертывания, Tm и Tagg. Параметры теплового развертывания, температура Tm (или средняя температура теплового развертывания) и Tagg (или температура агрегации) выбранных антител к PSMA приведены в **таблице 14**. PSMB889, PSMB890, PSMB891, PSMB892, PSMB895, PSMB896, PSMB897 и PSMB898 продемонстрировали аналогичные температуры развертывания от 68 до 69,9 °C. PSMB895, PSMB896, PSMB897 и PSMB898 продемонстрировали самую высокую температуру развертывания в диапазоне от 80,3 °C до 94,7 °C

**Таблица 14. Данные о термостабильности для антител к PSMA, полученные с помощью прибора nanoDSF**

| Антитело | $T_{agg}$ | $T_m1$ | $T_m2$ |
|---|---|---|---|
| PSMB889 | 68,6 °C | 69,1 °C | |
| PSMB890 | 68,6 °C | 68,5 °C | |
| PSMB891 | 75,2 °C | 69,2 °C | 76,0 °C |
| PSMB892 | 69,0 °C | 68,0 °C | |
| PSMB893 | 68,3 °C | 60,7 °C | 67,8 °C |
| PSMB894 | 68,5 °C | 53,8 °C | 66,2 °C |
| PSMB895 | 84,7 °C | 69,3 °C | 84,4 °C |
| PSMB896 | 80,3 °C | 69,9 °C | 81,0 °C |
| PSMB897 | 85,2 °C | 68,6 °C | 86,1 °C |
| PSMB898 | 83,2 °C | 69,1 °C | 83,1 °C |
| PSMB899 | 78,0 °C | 69,0 °C | 79,1 °C |

## ПРИМЕР 3.4. СВЯЗЫВАНИЕ АНТИТЕЛ К PSMA НА КЛЕТКАХ PSMA+

**[00588]** Выбранные антитела к PSMA оценивали на связывание с коммерческими линиями раковых клеток предстательной железы. Клетки C4-2B были первоначально созданы в MD Anderson и получены из LNCaP FGC, выращенных *in vivo* и метастазирующих в костный мозг (Thalmann, et al 1994, Cancer Research 54, 2577-81). Клетки 22Rv1 представляют собой линию эпителиальных клеток карциномы предстательной железы человека, полученную из ксенотрансплантата, который был последовательно размножен у мышей после вызванной кастрацией регрессии и рецидива родительского андрогензависимого ксенотрансплантата CWR22. Клетки 22RV1 и C4-2B высевали в количестве 50 000 клеток на лунку в 50 мкл среды для анализа (RPMI, 10% HI FBS) на планшетах с V-образными лунками. Последовательные разведения антител получали в среде для анализа с 50 мкл разведений антител, добавленных в планшеты, содержащие клетки. Планшеты инкубировали в течение 60 мин при 37 °C, в то время как во все лунки каждого планшета добавляли 100 мкл буфера для окрашивания (Becton Dickinson, кат. № 554657). Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки каждого планшета добавляли 200 мкл буфера для окрашивания. Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки планшетов добавляли 50 мкл меченого AlexaFluor647 козьего антитела к человеческому Fc (2 мкг/мл) и планшеты инкубировали в течение 30 минут при 4 °C. Во все лунки каждого планшета добавляли 150 мкл буфера для окрашивания. Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок.

Во все лунки планшетов добавляли 200 мкл подвижного буфера (окрашивающий буфер плюс 1 мМ ЭДТА, 0,1% плюрониловая кислота). Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки с клетками добавляли 30 мкл подвижного буфера и анализировали планшеты на приборе IQUE PLUS (Sartorius). Вкратце, клетки гейтировали по FCS относительно SSC для удаления клеточного дебриса, затем клеточные популяции гейтировали по синглетным клеткам. Связывание антител оценивали в красном канале лазера. Для каждого планшета рассчитывали соотношение сигнала (мАт плюс вторичное антитело) к фону (только вторичные антитела) и полученные данные наносили на график по отношению к концентрации мАт в GeneData Screener с использованием аппроксимации 4-параметрической кривой для получения значений EC50. **В таблице 15** показаны значения EC50 для антител к PSMA, связывающихся с клеточными линиями PSMA +.

**Таблица 15. Значения EC50 для связывания антител к PSMA с клеточными линиями 22RV1 и C4-2B, экспрессирующими PSMA, измеренные методом проточной цитометрии**

| Антитело | EC50 для 22RV1 [M] | EC50 для C4-2B [M] |
|---|---|---|
| PSMB889 | 9,80E-11 | 4,42E-10 |
| PSMB890 | 1,71E-09 | 9,41E-10 |
| PSMB891 | 5,54E-10 | 1,99E-09 |
| PSMB892 | 6,00E-08 | 2,24E-08 |
| PSMB893 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PSMB894 | 6,75E-09 | 5,35E-08 |
| PSMB895 | 1,71E-09 | 5,09E-09 |
| PSMB896 | 1,24E-09 | 2,58E-08 |
| PSMB897 | 2,26E-09 | 4,76E-09 |
| PSMB898 | 2,07E-09 | 6,53E-09 |
| PSMB899 | 1,02E-09 | 5,58E-09 |

## ПРИМЕР 4. СОЗДАНИЕ АНТИТЕЛ К CD3

### ПРИМЕР 4.1. СОЗДАНИЕ CD3B376 и CD3B450

**[00589]** Для получения антител могут использоваться трансгенные мыши Ablexis AlivaMab или OMT. Создание антитела к CD3 CD3B376 и CD3B450 было описано в публикации США № 20200048349, которая полностью включена путем ссылки. CD3B376 и CD3B450 имеют одинаковые последовательности CDR, как показано ниже в таблицах 16–21.

## ПРИМЕР 4.2. СОЗДАНИЕ CD3W245

**[00590]** CD3W245 к CD3 получали с помощью технологии Ablexis с использованием трансгенных мышей. Мышей Ablexis иммунизировали TRCW5 (SEQ ID NO:1142). TRCW5 состоит из внеклеточной области CD3δ, слитой посредством 26 аминокислотного линкера с внеклеточной областью CD3ε. Этот полипептид имеет на своем С-конце домен Fc IgG1 человека с С-концевой Avi-меткой, используемой для сайт-специфического биотинилирования.

**[00591]** SEQ ID NO:1142, TRCW5

FKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKD
KESTVQVHYRMGSADDAKKDAAKKDDAKKDDAKKDGSDGNEEMGGITQTPYKVSI
SGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVC
YPRGSKPEDANFYLYLRARVSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGKGGGLNDIFEAQKIEWHE

**[00592]** Мышей иммунизировали два раза в неделю в течение 7 недель. В день 42 мышей иммунизировали для проведения гибридомного слияния посредством введения 50 мкг TRCW5 и 50 мкг мАт к CD40 в 8 мест, включая 6 подкожных и 2 интрадермальных инъекций. Для конечной иммунизации мышам вводили 20 мкл клеток Jurkat, Т-клеточную линию, которая эндогенно экспрессирует рецепторный комплекс Т-клеток, включая CD3ε (Schneider et al (1977) Int. J. Cancer, 19 (5): 621-6), при 4,74 x $10^7$ клеток/мл.

**[00593]** Мышиные гибридомы анализировали посредством ИФА на связывание с TRCW5 с использованием TRCW5, либо неспецифически иммобилизованного на планшете (ELISA, Thermo, кат. № 34022), либо посредством конъюгации стрептавидина с биотинилированным TRCW5 (SPARCL ELISA, Lumigen) Два формата анализа давали 426 совпадений (264 из твердофазного ИФА, 194 из твердофазного ИФА SPARCL, а 70 совпадений были идентифицированы в обоих анализах). Из этих 426 исходных совпадений было подтверждено 49, полученных методом твердофазного ИФА, и 32 полученных методом твердофазного ИФА SPARCL. Гибридные слияния, соответствующие положительным связывающим молекулам, проводили повторно и методом проточной цитометрии исследовали их способность связывать клетки Jurkat. Три антитела, клон 003_F12, клон 036_E10 и клон 065_D03, показывали значительное

связывание с клетками Jurkat, эндогенно экспрессирующими CD3. Затем эти три клона подвергали скринингу на их способность связывать первичные Т-клетки человека и яванского макака.

**[00594]** Клон 065_D03 был выбран для дальнейшей разработки. Вариабельную область клона 065_D03 клонировали в каркасную область IgG1, в результате чего антитело стало называться CD3B815.

**[00595]** SEQ ID NO:1143, тяжелая цепь CD3B815

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNY
IYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**[00596]** SEQ ID NO:1144, легкая цепь CD3B815

DILLTQSPGILSVSPGERVSFSCRARQSIGTAIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLTINSVESEDIADYYCQQSNSWPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**[00597]** Легкую цепь (LC) v-области CD3B815 гуманизировали в формате scFv. Вкратце, LC из CD3B815 был привит на зародышевую линию IGKV 1-39*01-IGKJ2*01 человека, и были идентифицированы две позиции (Y49K и L78V) обратных мутаций человек-мышь. В результате получили варианты с позициями Y49K или L78 V или как с Y49K, так и с L78V. LC также демонстрировала риск дезаминирования из-за мотива NS в положениях 92–93. Эти модификации приводили к антителу, называемому CD3W245 scFv, полученному посредством прививки CDR из CD3B815 на IGKV1D-39*01 и введения мутаций Y49K и N92G в VL.

## ПРИМЕР 4.3. СОЗДАНИЕ CD3B2030 и CD3B2030-N106A

**[00598]** Публично доступное антитело мыши Cris7, специфичное к CD3ε человека (Alberola-Ila, J. et al., J Immunol 146, 1085–1092 (1991)), применяли для получения дополнительного примера связывающего CD3 домена, предложенного в настоящем документе. Мышиный Cris-7 гуманизировали в формате вариабельного домена одноцепочечного фрагмента (scFv). Для гуманизации антител были выбраны две

последовательности вариабельного домена тяжелой цепи зародышевой линии человека (Hv) и две последовательности вариабельного домена легкой цепи зародышевой линии человека (Lv): IGHV1-69*02-IGHJ1-01 и IGHV5-10-1*01-IIGHJ1-01 для Hv и IGKV3-11*02-IGKJ4-01 или зародышевая линия IGKV1-39*01-IGKJ4-01 для Lv. Привитые CDR последовательности были получены посредством прививки мышиных Cris7 CDR на эти последовательности при ограничении количества обратных мутаций для повышения стабильности. Затем привитые CDR v-области экспрессировали в *E. coli* в формате scFv как в ориентации тяжелая цепь-линкер-легкая цепь (HL), так и в ориентации легкая цепь-линкер-тяжелая цепь (LH). Матрицу пар Hv и Lv оценивали в формате scFv в обеих ориентациях Lv с последующим Hv или Hv с последующим Lv и гибким линкером между вариабельными доменами. Конструкт с привитыми тяжелой цепью зародышевой линии IGHV1-69*02-IGHJ1-01 и легкой цепью зародышевой линии IGKV3-11*02-IGKJ4-01 в ориентации тяжелая цепь-легкая цепь показывал наилучшую экспрессию, профиль связывания и потенциальную дифференциацию и был выбран для оптимизации каркасной области человека.

**[00599]** Были идентифицированы несколько сайтов в VH, которые могут влиять на стабильность молекулы, и, таким образом, выбраны для обратного мутагенеза у мышей на основе библиотеки. В одной библиотеке VH 4 сайта (M48I, A60N, V67A и I69L — нумерация по Кабату) были мутированы в двоичных библиотеках и R94 (нумерация по Кабату) была мутирована в S, V, L, K, T, R, I или Y, образуя в общей сложности 128 вариантов. Во второй библиотеке 9 сайтов (K12A, V20M, R38K, M48I, A60N, R66, V67A, I69L и R94S – нумерация по Кабату) мутировали в двоичной библиотеке, образуя в общей сложности 512 вариантов. Аналогичным образом, две библиотеки получали для последовательности VL, посредством определения сайтов, которые могут влиять на стабильность молекулы. В библиотеке 1 не были внесены изменения в LC. В библиотеке 2 были выбраны 11 сайтов для обратного мутагенеза у мышей в двоичном виде (L11M, L13A, A19V, L21M, Q42T, A43S, L46R, L47W, I58V, F71Y и L78M) для 2048 вариантов в совокупности.

**[00600]** Клоны, демонстрирующие связывание с CD3δε больше, чем у мышиных исходных клонов, отбирали для секвенирования и подвергали дополнительному анализу, включая титрование, термический стресс и связывание клеток. Связывание клеток проводили по отношению к пан-Т-клеткам и CD3-отрицательным Jurkat-клеткам для поиска увеличения неспецифического связывания при термическом стрессе.

Молекулы, демонстрирующие увеличение связывания с отрицательной клеточной линией при термической нагрузке, не были выбраны для дополнительного определения характеристик. Четыре гуманизированных матричных клона сохраняли связывание после теплового шока 65 °C и были выбран. Эти клоны включают CD3B2030, последовательности CDR, VH и VL которого включены в таблицы ниже.

**[00601]** CD3B2030 содержит мотив NG в CDR3 вариабельной области тяжелой цепи (HCDR3). Для снижения риска этой посттрансляционной модификации (PTM), которая может отрицательно влиять на эффективность перенаправляющей функции Т-клеток, мутация N106A была введена с использованием стандартных методик молекулярной биологии, образуя вариант CD3B2030-N106A.

**[00602]** Последовательности репрезентативных антител к CD3 представлены в таблицах 16–21. В таблице 16 представлены аминокислотные последовательности VH, последовательности VL, последовательности тяжелой цепи и последовательности легкой цепи различных антител к CD3. Последовательности CDR VH и CDR VL представлены в таблице 17 (по Кабату), таблице 18 (по Чотиа), таблице 19 (AbM), таблице 20 (Contact) и таблице 21 (IMGT). Числа под каждой последовательностью в таблицах обозначают соответствующие SEQ ID NO.

**Таблица 16. Аминокислотные последовательности VH, VL, HC и LC антитела к CD3**

| № | Название белка (мишень) | АК последователь-ность VH | АК последователь-ность VL | АК последовательность тяжелой цепи | АК последовательность легкой цепи |
|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376 +K477 (CD3) также называется CD3B2197 | QVQLQQSGPRL VRPSQTLSLTCA ISGDSVFNNNAA WSWIRQSPSRGL EWLGRTYYRSK WLYDYAVSVKS RITVNPDTSRNQ FTLQLNSVTPED TALYYCARGYS SSFDYWGQGTL VTVSS | QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSNIGTY KFVSWYQQHPDKAP KVLLYEVSKRPSGVS SRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDQADYHCV SYAGSGTLLFGGGTK LTVL | QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWS WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVN PDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | QSALTQPASVSGSPGQSITIS CTGTSSNIGTYKFVSWYQQH PDKAPKVLLYEVSKRPSGVS SRFSGSKSGNTASLTISGLQA EDQADYHCVSYAGSGTLLF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISD FYPGAVTVAWKADSSPVKA GVETTTPSKQSNNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS |
| | | 847 | 848 | 849 | 850 |
| 26 | CD3B376 -K477 (CD3) также называется CD3B891 | QVQLQQSGPRL VRPSQTLSLTCA ISGDSVFNNNAA WSWIRQSPSRGL EWLGRTYYRSK WLYDYAVSVKS RITVNPDTSRNQ FTLQLNSVTPED TALYYCARGYS SSFDYWGQGTL VTVSS | QSALTQPASVSGSPG QSITISCTGTSSNIGTY KFVSWYQQHPDKAP KVLLYEVSKRPSGVS SRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDQADYHCV SYAGSGTLLFGGGTK LTVL | QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWS WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVN PDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | *(см. выше)* |
| | | 847 | 848 | 883 | 850 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 | CD3B450<br>+K477<br><br>(CD3)<br><br>также<br>называется<br>CD3B2200 | QVQLQQSGPGL<br>VKPSQTLSLTCA<br>ISGDSVFNNNAA<br>WSWIRQSPSRGL<br>EWLGRTYYRSK<br>WLYDYAVSVKS<br>RITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDT<br>AVYYCARGYSS<br>SFDYWGQGTLV<br>TVSS | QSALTQPASVSGSPG<br>QSITISCTGTSSNIGTY<br>KFVSWYQQHPGKAP<br>KVMIYEVSKRPSGVS<br>NRFSGSKSGNTASLTI<br>SGLQAEDEADYYCVS<br>YAGSGTLLFGGGTKL<br>TVL | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWS<br>WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITINP<br>DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGYSSSFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | QSALTQPASVSGSPGQSITIS<br>CTGTSSNIGTYKFVSWYQQH<br>PGKAPKVMIYEVSKRPSGVS<br>NRFSGSKSGNTASLTISGLQA<br>EDEADYYCVSYAGSGTLLF<br>GGGTKLTVLGQPKAAPSVTL<br>FPPSSEELQANKATLVCLISD<br>FYPGAVTVAWKADSSPVKA<br>GVETTTPSKQSNNKYAASSY<br>LSLTPEQWKSHRSYSCQVTH<br>EGSTVEKTVAPTECS |
| | | 915 | 916 | 917 | 918 |
| 28 | CD3B450<br>-K477<br><br>(CD3)<br><br>также<br>называется<br>CD3B2186 | QVQLQQSGPGL<br>VKPSQTLSLTCA<br>ISGDSVFNNNAA<br>WSWIRQSPSRGL<br>EWLGRTYYRSK<br>WLYDYAVSVKS<br>RITINPDTSKNQF<br>SLQLNSVTPEDT<br>AVYYCARGYSS<br>SFDYWGQGTLV<br>TVSS | QSALTQPASVSGSPG<br>QSITISCTGTSSNIGTY<br>KFVSWYQQHPGKAP<br>KVMIYEVSKRPSGVS<br>NRFSGSKSGNTASLTI<br>SGLQAEDEADYYCVS<br>YAGSGTLLFGGGTKL<br>TVL | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWS<br>WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITINP<br>DTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGYSSSFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT<br>HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV<br>VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | *(см. выше)* |
| | | 915 | 916 | 951 | 918 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 29 | CD3W245 (-K477)<br><br>(CD3)<br><br>также называется CD3W245 или CD3B2183 | EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGL EWVSSISTSSNYI YYADSVKGRFT FSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAI YYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVS S | DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRARQSIGTA IHWYQQKPGKAPKLL IKYASESISGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSGSWP YTFGQGTKLEIK | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWV RQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNA KNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRARQSIGTAIHWYQQKPG KAPKLLIKYASESISGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQSGSWPYTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC |
| | | 983 | 984 | 985 | 986 |
| 30 | CD3W245 +K477<br><br>(CD3)<br><br>также называется Н/П | EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSRYNM NWVRQAPGKGL EWVSSISTSSNYI YYADSVKGRFT FSRDNAKNSLDL QMSGLRAEDTAI YYCTRGWGPFD YWGQGTLVTVS S | DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRARQSIGTA IHWYQQKPGKAPKLL IKYASESISGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSGSWP YTFGQGTKLEIK | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWV RQAPGKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNA KNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | *(см. выше)* |
| | | 983 | 984 | 1019 | 986 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 31 | CD3B2030<br><br>(CD3) | QVQLVQSGAEV<br>KKPGSSVKVSC<br>KASGYTFTRST<br>MHWVKQAPGQ<br>GLEWIGYINPSS<br>AYTNYNQKFQG<br>RVTLTADKSTST<br>AYMELSSLRSED<br>TAVYYCASPQV<br>HYDYNGFPYWG<br>QGTLVTVSS | EIVLTQSPATLSASPG<br>ERVTLSCSASSSVSY<br>MNWYQQKPGQAPRR<br>WIYDSSKLASGVPAR<br>FSGSGSGRDYTLTISS<br>LEPEDFAVYYCQQWS<br>RNPPTFGGGTKVEIK | EIVLTQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMNWYQQK<br>PGQAPRRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGRDYTLTISSL<br>EPEDFAVYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKGGSEGKSSG<br>SGSESKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG<br>YTFTRSTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK<br>FQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQV<br>HYDYNGFPYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE<br>AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | Н/П |
| | | 1463 | 1464 | 1504 | 1466 |
| 32 | CD3B2030-<br>N106A<br><br>(CD3) | QVQLVQSGAEV<br>KKPGSSVKVSC<br>KASGYTFTRST<br>MHWVKQAPGQ<br>GLEWIGYINPSS<br>AYTNYNQKFQG<br>RVTLTADKSTST<br>AYMELSSLRSED<br>TAVYYCASPQV<br>HYDYAGFPYWG<br>QGTLVTVSS | *(см. выше)* | EIVLTQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMNWYQQK<br>PGQAPRRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGRDYTLTISSL<br>EPEDFAVYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKGGSEGKSSG<br>SGSESKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG<br>YTFTRSTMHWVKQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQK<br>FQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQV<br>HYDYAGFPYWGQGTLVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE<br>AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPE<br>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV<br>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP<br>QVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | Н/П |
| | | 1505 | 1464 | 1455 | |

**Таблица 17. Аминокислотные последовательности CDR антитела к CD3 по Кабату**

| № | Название белка | CDR1 HC по Кабату | CDR2 HC по Кабату | CDR3 HC по Кабату | CDR1 LC по Кабату | CDR2 LC по Кабату | CDR3 LC по Кабату |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376+ K477 | NNNAAW S | RTYYRSKWLYDYAVS VKS | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 817 | 818 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 26 | CD3B376- K477 | NNNAAW S | RTYYRSKWLYDYAVS VKS | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 817 | 818 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 27 | CD3B450+ K477 | NNNAAW S | RTYYRSKWLYDYAVS VKS | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 817 | 818 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 28 | CD3B450- K477 | NNNAAW S | RTYYRSKWLYDYAVS VKS | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 817 | 818 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 29 | CD3W245+ K477 | RYNMN | SISTSSNYIYYADSVKG | GWGPFDY | RARQSIGTAIH | YASESIS | QQSGSWPYT |
| | | 1 | 954 | 955 | 956 | 957 | 958 |
| 30 | CD3W245- K477 | RYNMN | SISTSSNYIYYADSVKG | GWGPFDY | RARQSIGTAIH | YASESIS | QQSGSWPYT |
| | | 1 | 954 | 955 | 956 | 957 | 958 |
| 31 | CD3B2030 | RSTMH | YINPSSAYTNYNQKFQ G | PQVHYDYNGFPY | SASSSVSYMN | DSSKLAS | QQWSRNPPT |
| | | 1467 | 1468 | 1469 | 1470 | 1471 | 1472 |
| 32 | CD3B2030- N106A | RSTMH | YINPSSAYTNYNQKFQ G | PQVHYDYAGFPY | SASSSVSYMN | DSSKLAS | QQWSRNPPT |
| | | 1467 | 1468 | 1506 | 1470 | 1471 | 1472 |

**Таблица 18. Аминокислотные последовательности CDR антитела к CD3 по Чотиа**

| № | Название белка | CDR1 HC по Чотиа | CDR2 HC по Чотиа | CDR3 HC по Чотиа | CDR1 LC по Чотиа | CDR2 LC по Чотиа | CDR3 LC по Чотиа |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376+ K477 | GDSVFNN NA | YYRSKWL | YSSSFD | TSSNIGTYKF | EVS | YAGSGTL |
| | | 823 | 824 | 825 | 826 | 487 | 828 |
| 26 | CD3B376- K477 | GDSVFNN NA | YYRSKWL | YSSSFD | TSSNIGTYKF | EVS | YAGSGTL |
| | | 823 | 824 | 825 | 826 | 487 | 828 |
| 27 | CD3B450+ K477 | GDSVFNN NA | YYRSKWL | YSSSFD | TSSNIGTYKF | EVS | YAGSGTL |
| | | 823 | 824 | 825 | 826 | 487 | 828 |
| 28 | CD3B450- K477 | GDSVFNN NA | YYRSKWL | YSSSFD | TSSNIGTYKF | EVS | YAGSGTL |
| | | 823 | 824 | 825 | 826 | 487 | 828 |
| 29 | CD3W245+ K477 | GFTFSRY | STSSNY | GWGPFD | RQSIGTA | YAS | SGSWPY |
| | | 7 | 960 | 961 | 962 | 963 | 964 |
| 30 | CD3W245- K477 | GFTFSRY | STSSNY | GWGPFD | RQSIGTA | YAS | SGSWPY |
| | | 7 | 960 | 961 | 962 | 963 | 964 |
| 31 | CD3B2030 | GYTFTRS | NPSSAY | PQVHYDYNGFP | SSSVSY | DSS | WSRNPP |
| | | 1473 | 1474 | 1475 | 1476 | 1477 | 1478 |
| 32 | CD3B2030-N106A | GYTFTRS | NPSSAY | PQVHYDYAGFP | SSSVSY | DSS | WSRNPP |
| | | 1473 | 1474 | 1507 | 1476 | 1477 | 1478 |

**Таблица 19. Аминокислотные последовательности CDR антитела к CD3 по AbM**

| № | Название белка | CDR1 HC по AbM | CDR2 HC по AbM | CDR3 HC по AbM | CDR1 LC по AbM | CDR2 LC по AbM | CDR3 LC по AbM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376+ K477 | GDSVFNNNAA WS | RTYYRSKWLY D | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 829 | 830 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 26 | CD3B376- K477 | GDSVFNNNAA WS | RTYYRSKWLY D | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 829 | 830 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 27 | CD3B450+ K477 | GDSVFNNNAA WS | RTYYRSKWLY D | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 829 | 830 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 28 | CD3B450- K477 | GDSVFNNNAA WS | RTYYRSKWLY D | GYSSSFDY | TGTSSNIGTYKFVS | EVSKRPS | VSYAGSGTLL |
| | | 829 | 830 | 819 | 820 | 821 | 822 |
| 29 | CD3W245+ K477 | GFTFSRYNMN | SISTSSNYIY | GWGPFDY | RARQSIGTAIH | YASESIS | QQSGSWPYT |
| | | 13 | 966 | 955 | 956 | 957 | 958 |
| 30 | CD3W245- K477 | GFTFSRYNMN | SISTSSNYIY | GWGPFDY | RARQSIGTAIH | YASESIS | QQSGSWPYT |
| | | 13 | 966 | 955 | 956 | 957 | 958 |
| 31 | CD3B2030 | GYTFTRSTMH | YINPSSAYTN | PQVHYDYNGFPY | SASSSVSYMN | DSSKLAS | QQWSRNPPT |
| | | 1508 | 1509 | 1469 | 1470 | 1471 | 1472 |
| 32 | CD3B2030- N106A | GYTFTRSTMH | YINPSSAYTN | PQVHYDYAGFPY | SASSSVSYMN | DSSKLAS | QQWSRNPPT |
| | | 1508 | 1509 | 1506 | 1470 | 1471 | 1472 |

**Таблица 20. Аминокислотные последовательности CDR антитела к CD3 по Contact**

| № | Название белка | CDR1 HC по Contact | CDR2 HC по Contact | CDR3 HC по Contact | CDR1 LC по Contact | CDR2 LC по Contact | CDR3 LC по Contact |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376+K477 | FNNNAAWS | WLGRTYYRSKWLYD | ARGYSSSFD | IGTYKFVSWY | VLLYEVSKRP | VSYAGSGTL |
| | | 835 | 836 | 837 | 838 | 839 | 840 |
| 26 | CD3B376-K477 | FNNNAAWS | WLGRTYYRSKWLYD | ARGYSSSFD | IGTYKFVSWY | VLLYEVSKRP | VSYAGSGTL |
| | | 835 | 836 | 837 | 838 | 839 | 840 |
| 27 | CD3B450+K477 | FNNNAAWS | WLGRTYYRSKWLYD | ARGYSSSFD | IGTYKFVSWY | VMIYEVSKRP | VSYAGSGTL |
| | | 835 | 836 | 837 | 838 | 907 | 840 |
| 28 | CD3B450-K477 | FNNNAAWS | WLGRTYYRSKWLYD | ARGYSSSFD | IGTYKFVSWY | VMIYEVSKRP | VSYAGSGTL |
| | | 835 | 836 | 837 | 838 | 907 | 840 |
| 29 | CD3W245+K477 | SRYNMN | WVSSISTSSNYIY | TRGWGPFD | GTAIHWY | LLIKYASESI | QQSGSWPY |
| | | 19 | 972 | 973 | 974 | 975 | 976 |
| 30 | CD3W245-K477 | SRYNMN | WVSSISTSSNYIY | TRGWGPFD | GTAIHWY | LLIKYASESI | QQSGSWPY |
| | | 19 | 972 | 973 | 974 | 975 | 976 |
| 31 | CD3B2030 | TRSTMH | WIGYINPSSAYTN | ASPQVHYDYNGFP | SYMNWY | RWIYDSSKLA | QQWSRNPP |
| | | 1510 | 1511 | 1512 | 1513 | 1514 | 1515 |
| 32 | CD3B2030-N106A | TRSTMH | WIGYINPSSAYTN | ASPQVHYDYAGFP | SYMNWY | RWIYDSSKLA | QQWSRNPP |
| | | 1516 | 1511 | 1517 | 1513 | 1514 | 1515 |

**Таблица 21. Аминокислотные последовательности CDR антитела к CD3 по IMGT**

| № | Название белка | CDR1 HC по IMGT | CDR2 HC по IMGT | CDR3 HC по IMGT | CDR1 LC по IMGT | CDR2 LC по IMGT | CDR3 LC по IMGT |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | CD3B376+ K477 | GDSVFNNNAA | TYYRSKWLY | ARGYSSSFDY | SSNIGTYKF | EVS | VSYAGSGTLL |
| | | 841 | 842 | 843 | 844 | 487 | 822 |
| 26 | CD3B376- K477 | GDSVFNNNAA | TYYRSKWLY | ARGYSSSFDY | SSNIGTYKF | EVS | VSYAGSGTLL |
| | | 841 | 842 | 843 | 844 | 487 | 822 |
| 27 | CD3B450+ K477 | GDSVFNNNAA | TYYRSKWLY | ARGYSSSFDY | SSNIGTYKF | EVS | VSYAGSGTLL |
| | | 841 | 842 | 843 | 844 | 487 | 822 |
| 28 | CD3B450- K477 | GDSVFNNNAA | TYYRSKWLY | ARGYSSSFDY | SSNIGTYKF | EVS | VSYAGSGTLL |
| | | 841 | 842 | 843 | 844 | 487 | 822 |
| 29 | CD3W245+ K477 | GFTFSRYN | ISTSSNYI | TRGWGPFDY | QSIGTA | YAS | QQSGSWPYT |
| | | 25 | 978 | 979 | 980 | 963 | 958 |
| 30 | CD3W245- K477 | GFTFSRYN | ISTSSNYI | TRGWGPFDY | QSIGTA | YAS | QQSGSWPYT |
| | | 25 | 978 | 979 | 980 | 963 | 958 |
| 31 | CD3B2030 | GYTFTRST | INPSSAYT | ASPQVHYDYNGFPY | SSVSY | DSS | QQWSRNPPT |
| | | 1479 | 1480 | 1481 | 1482 | 1477 | 1472 |
| 32 | CD3B2030-N106A | GYTFTRST | INPSSAYT | ASPQVHYDYAGFPY | SSVSY | DSS | QQWSRNPPT |
| | | 1479 | 1480 | 1518 | 1482 | 1477 | 1472 |

**[00603]** Примеры нуклеотидных последовательностей VH и VL CD3 представлены ниже.

**[00604]** SEQ ID NO:1453, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2197 (CD3B376 + K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTAGACTCGTGCGGCCTTCCCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGTC
CTGGATCCGGCAGTCTCCATCTCGCGGTCTGGAGTGGCTCGGTCGCACCTACTAC
CGCTCTAAATGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCGTGA
ACCCTGACACCTCCCGGAACCAGTTCACCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCCCTGA
GGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGG
GGCCAAGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCT

**[00605]** SEQ ID NO:1170, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2197 (CD3B376 + K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAACACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCC
CTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCT
ACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACTGTCCTG

**[00606]** SEQ ID NO:1151, нуклеотидная последовательность VH из CD3B891 (CD3B376-K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTAGACTCGTGCGGCCTTCCCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGTC
CTGGATCCGGCAGAGCCCTTCTAGAGGCCTGGAATGGCTGGGCCGGACCTACTAC
CGGTCCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCGTGA
ACCCTGACACCTCCCGGAACCAGTTCACCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCCCTGA
GGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCT

**[00607]** SEQ ID NO:1152, нуклеотидная последовательность VL из CD3B891 (CD3B376-K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAGCACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCC
CTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCT
ACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG

**[00608]** SEQ ID NO:1153, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2200 (CD3B450 + K477)

CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGGACTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAATGCCGCCTGGTCC
TGGATTCGGCAGTCTCCTAGTAGAGGCCTGGAATGGCTGGGCAGAACCTACTACC
GGTCCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCATCAA
TCCCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCTGAG
GATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGGGG
CCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCT

**[00609]** SEQ ID NO:1154, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2200 (CD3B450 + K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCTTCTGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGGT
ATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCTAAAGTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAATACCGCCTC
TCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGTGTCT
TACGCTGGCTCTGGCACCCTGTTGTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACTGTGCTG

**[00610]** SEQ ID NO:1155, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2186 (CD3B450-K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGGCCTGGTCAAGCCCAGCCAGACCCTG
AGCCTGACCTGCGCCATCAGCGGCGACAGCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGT
CCTGGATCCGCCAGAGCCCCAGCCGCGGCCTGGAGTGGCTGGGCCGCACCTACTA
CCGCAGCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGCATCACCATC
AACCCCGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACAGCGTGACCCCCG
AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGGCTACAGCAGCAGCTTCGACTACTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCAGC

**[00611]** SEQ ID NO:1156, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2186 (CD3B450-K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAAGTGATGATCTACGAGGTGTCCAAG
CGGCCCTCCGGCGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCT
CCCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGTGTC
CTACGCCGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTG

**[00612]** SEQ ID NO:1157, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2183 (CD3W245)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGG
TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAG
TAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGAC
AACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGCCGAGGACACG

GCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA
CCCTGGTCACCGTCTCCTCA

**[00613]** SEQ ID NO:1158, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2183 (CD3W245)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGACCGTG
TCACTATCACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCACTGGTATCAA
CAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCCAGCGAGAGCATTT
CCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGCTCCGGTAGTGGGACAGATTTCACTCTCACT
ATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACTTACTACTGTCAACAATCAGGTT
CATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACAAAATTGGAGATCAAG

**[00614]** SEQ ID NO:1519, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2030

CAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTCA
AGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGATCCACCATGCACTGGGT
CAAACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAGTGGATCGGCTACATCAACCCCAGCTC
CGCCTACACCAACTACAACCAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACCCTCACCGCCGAC
AAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGCCCTCAGGTGCACTACGACTACAACGGCTTCCCTTA
TTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCT

**[00615]** SEQ ID NO:1520, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2030

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCAGCCTCTCCAGGCGAGAGAG
TCACCCTGTCCTGCTCCGCTTCCTCCTCCGTGTCCTACATGAACTGGTATCAGCAG
AAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACGGTGGATCTACGACTCCTCCAAGCTGGCCTCTG
GCGTCCCTGCCCGCTTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCAGAGACTATACCCTGACCATC
TCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGGTCTAGAA
ACCCTCCTACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

**[00616]** SEQ ID NO:1521, нуклеотидная последовательность VH из CD3B2030-N106A

CAGGTTCAACTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCTCCTCCGTCA
AGGTGTCCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGATCCACCATGCACTGGGT
CAAGCAGGCCCCTGGACAAGGCTTGGAGTGGATCGGCTACATCAACCCCAGCTCC
GCCTACACCAACTACAACCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCCTGACCGCCGAC
AAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCAGCCTGAGATCTGAGGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCTCTCCTCAGGTCCACTACGACTACGCCGGCTTTCCTTAT
TGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCT

**[00617]** SEQ ID NO:1522, нуклеотидная последовательность VL из CD3B2030-N106A

GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCAGCCTCTCCAGGCGAGAGAG
TCACCCTGTCCTGCTCCGCTTCCTCCTCCGTGTCCTACATGAACTGGTATCAGCAG
AAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACGGTGGATCTACGACTCCTCCAAGCTGGCCTCTG
GCGTCCCTGCCCGCTTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCAGAGACTATACCCTGACCATC
TCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGTGGTCTAGAA
ACCCTCCTACCTTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

**[00618]** Области VH/VL CD3 также конструировали как scFv либо в ориентации VH-линкер-VL (также называемой «HL»), либо в ориентации VL-линкер-VH (также называемой «LH») с использованием линкера с SEQ ID NO:1419. Молекулы VH-линкер-VL или VL-линкер-VH, связывающие CD3, дополнительно конструировали в формате scFv-шарнирная область-CH2-CH3 (также называемом scFv-Fc), содержащем сайленсинговую мутацию Fc (L234A/L235A/D265S) и мутации, выполненные для активации селективной гетеродимеризации.

**[00619]** Примеры аминокислотных последовательностей scFv CD3W245 представлены ниже (ориентация LH или HL). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность CD3W245-LH. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность CD3W245-HL.

**[00620]** SEQ ID NO:1186 CD3W245-LH

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGKAPKLLIKYASESISGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSG
SESKSTGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEW
VSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDY
WGQGTLVTVSS

**[00621]** SEQ ID NO:1187 CD3W245-HL

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNY
IYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVT
VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWY
QQKPGKAPKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSWP
YTFGQGTKLEIK

**[00622]** Примеры аминокислотных последовательностей scFv CD3B2030 и CD3B2030-N106A представлены ниже в ориентации LH. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность CD3B2030-LH. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность CD3B2030-N106A-LH.

**[00623]** SEQ ID NO:1523, аминокислотная последовательность CD3B2030-LH scFv

EIVLTQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRRWIYDSSKLASGVP
ARFSGSGSGRDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGS
GSESKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRSTMHWVKQAPGQGLE
WIGYINPSSAYTNYNQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQVHY
DYNGFPYWGQGTLVTVSS

**[00624]** SEQ ID NO:1524, аминокислотная последовательность CD3B2030-N106A-LH scFv

EIVLTQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRRWIYDSSKLASGVP
ARFSGSGSGRDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGS
GSESKSTGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRSTMHWVKQAPGQGLE
WIGYINPSSAYTNYNQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQVHY
DYQGFPYWGQGTLVTVSS

**[00625]** SEQ ID NO:1525, CD3B2030_N106A-LH scFv нуклеотидная последовательность

GAAATTGTTTTGACCCAATCACCTGCCACTCTCTCTGCCTCTCCTGGTGAGCGAGT
TACTTTGTCATGTAGCGCATCATCAAGTGTATCTTACATGAACTGGTACCAACAA
AAACCCGGACAGGCACCACGTCGTTGGATTTATGACAGTAGCAAGCTCGCCTCCG
GGGTACCCGCAAGATTTTCCGGGTCAGGGTCTGGCAGGGACTATACCCTGACAAT
CAGCAGTCTGGAACCTGAGGACTTTGCTGTGTATTACTGCCAACAGTGGTCTCGC
AACCCCCCTACTTTCGGGGGAGGTACAAAGGTAGAAATTAAGGGCGGCTCCGAG
GGCAAGAGCAGCGGCAGCGGCAGCGAGAGCAAGAGCACCGGCGGCAGCCAAGT
GCAACTCGTGCAAAGCGGGGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGATCAAGCGTGAAGGT
CAGTTGCAAAGCCTCTGGATATACCTTCACTCGATCAACCATGCACTGGGTCAAG
CAGGCCCCAGGGCAAGGGCTCGAATGGATAGGATATATTAACCCAAGTTCTGCCT
ACACTAACTATAATCAGAAGTTTCAAGGCCGGGTAACACTTACAGCCGATAAGA
GTACCTCAACAGCATACATGGAACTTAGTTCTTTGCGGAGCGAGGATACCGCTGT
GTATTACTGCGCTTCACCTCAGGTTCACTACGACTACGCTGGATTTCCCTATTGGG
GTCAGGGTACACTGGTTACAGTTTCCTCTG

**[00626]** В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело к PSMAxCD3, предложенное в настоящем документе, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1186. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1187. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1523. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифические антитела к PSMAxCD3, предложенные в настоящем документе, содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1524.

**[00627]** Другие примеры аминокислотных последовательностей HC и LC DuoBody к CD3 представлены ниже.

**[00628]** SEQ ID NO:1167, аминокислотная последовательность HC (DuoBody) из CD3B2183 (CD3W245)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAPGKGLEWVSSISTSSNY
IYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQMSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

**[00629]** Примеры нуклеотидных последовательностей HC и LC DuoBody к CD3 представлены ниже.

**[00630]** SEQ ID NO:1149, нуклеотидная последовательность HC (DuoBody) из CD3B2197 (CD3B376 + K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTAGACTCGTGCGGCCTTCCCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGTC
CTGGATCCGGCAGTCTCCATCTCGCGGTCTGGAGTGGCTCGGTCGCACCTACTAC
CGCTCTAAATGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCGTGA
ACCCTGACACCTCCCGGAACCAGTTCACCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCCCTGA
GGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGG
GGCCAAGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCT
TCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT
CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGACAAAACTCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCA
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCCTGCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

**[00631]** SEQ ID NO:1150, нуклеотидная последовательность LC (DuoBody) из CD3B2197 (CD3B376 + K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAACACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCC
CTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCT
ACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACTGTCCTGGG
TCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTC
AAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGT
GACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTCGAAACCAC
CACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCT
GACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGA
AGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00632]** SEQ ID NO:1171, нуклеотидная последовательность HC (DuoBody) из CD3B891 (CD3B376-K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTAGACTCGTGCGGCCTTCCCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGTC
CTGGATCCGGCAGAGCCCTTCTAGAGGCCTGGAATGGCTGGGCCGGACCTACTAC
CGGTCCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCGTGA
ACCCTGACACCTCCCGGAACCAGTTCACCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCCCTGA
GGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGG
GGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCT
TCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT
CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCC
CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCA
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCCTGCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00633]** SEQ ID NO:1172, нуклеотидная последовательность LC (DuoBody) из CD3B891 (CD3B376-K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAGCACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCTGCTGTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCC
CTGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCT
ACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGG
TCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTC
AAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGT
GACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCAC
CACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCT
GACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGA
AGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00634]** SEQ ID NO:1173, нуклеотидная последовательность HC (DuoBody) из CD3B2200 (CD3B450 + K477)

CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGGACTGGTCAAGCCCTCTCAGACCCTGT
CTCTGACCTGTGCCATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAATGCCGCCTGGTCC
TGGATTCGGCAGTCTCCTAGTAGAGGCCTGGAATGGCTGGGCAGAACCTACTACC
GGTCCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCATCAA
TCCCGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTCAACAGCGTGACCCCTGAG
GATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGGGG
CCAGGGCACACTGGTCACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCC
CCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT
GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAA
TCTTGTGACAAAACTCACACTTGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG
CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGCC
CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCCTGCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCCAGATGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
ACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA

**[00635]** SEQ ID NO:1174, нуклеотидная последовательность LC (DuoBody) из CD3B2200 (CD3B450 + K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCTTCTGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGGT
ATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCTAAAGTGATGATCTACGAGGTGTCCAAGC
GGCCCTCTGGCGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAATACCGCCTC

TCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGTGTCT
TACGCTGGCTCTGGCACCCTGTTGTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACTGTGCTGG
GTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTT
CAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCG
TGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTCGAAACCA
CCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCC
TGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATG
AAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00636]** SEQ ID NO:1175, нуклеотидная последовательность HC (DuoBody) из CD3B2186 (CD3B450-K477)

CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGGCCTGGTCAAGCCCAGCCAGACCCTG
AGCCTGACCTGCGCCATCAGCGGCGACAGCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGT
CCTGGATCCGCCAGAGCCCCAGCCGCGGCCTGGAGTGGCTGGGCCGCACCTACTA
CCGCAGCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGCATCACCATC
AACCCCGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACAGCGTGACCCCCG
AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGGCTACAGCAGCAGCTTCGACTACTG
GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCAGCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT
GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGC
AGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCCTGCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGA
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00637]** SEQ ID NO:1176, нуклеотидная последовательность LC (DuoBody) из CD3B2186 (CD3B450-K477)

CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCAC
CATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGG
TATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAAGTGATGATCTACGAGGTGTCCAAG
CGGCCCTCCGGCGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCT
CCCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGTGTC
CTACGCCGGCTCTGGCACCCTGCTGTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTG
GGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGC
TTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC

CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGAC
CACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAG
CCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCA
TGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

**[00638]** SEQ ID NO:1177, нуклеотидная последовательность HC (DuoBody) из CD3B2183 (CD3W245)

GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGATATAACATGAACTGGG
TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTACTAGTAG
TAATTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCTTCTCCAGAGAC
AACGCCAAGAACTCACTGGATCTGCAAATGAGCGGCCTGAGAGCCGAGGACACG
GCTATTTATTACTGTACGAGAGGCTGGGGGCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAA
CCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCA
CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG
TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCAGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG
AGGTCACATGCGTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA
CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC
CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT
GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT
GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCCTGCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGTCTAGATGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

**[00639]** SEQ ID NO:1178, нуклеотидная последовательность LC (DuoBody) из CD3B2183 (CD3W245)

GACATACAAATGACACAATCACCCTCTTCTCTTTCTGCAAGCGTTGGCGACCGTG
TCACTATCACTTGTCGAGCCCGCCAGTCCATAGGTACTGCCATTCACTGGTATCAA
CAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAACTCCTGATTAAGTATGCCAGCGAGAGCATTT
CCGGCGTACCTTCAAGATTTTCCGGCTCCGGTAGTGGGACAGATTTCACTCTCACT
ATATCTAGCCTCCAACCAGAAGATTTCGCCACTTACTACTGTCAACAATCAGGTT
CATGGCCTTACACTTTCGGCCAGGGGACAAAATTGGAGATCAAGCGGACAGTGG
CCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACA
GCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGT
GGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGC
AGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGC
CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTC
TAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

## ПРИМЕР 5. СОЗДАНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

### ПРИМЕР 5.1. ОБМЕН FAB-ПЛЕЧАМИ АНТИТЕЛ К PSMA И CD3

**[00640]** Для образования биспецифических антител требуются два исходных моноклональных антитела (мАт), одно — специфическое к нацеливающему плечу (например, PSMA) и одно — специфическое к эффекторному плечу (например, CD3). Выбранные моноспецифические антитела к PSMA и CD3 экспрессировали как IgG1/κ, сконструированные с заменами L234A, L235A и D265S для сайленсинга cF (нумерация EC). Выбранные моноспецифические антитела к PSMA и CD3 также экспрессировали как антитела IgG4. Мутации, предназначенные для стимулирования селективной гетеродимеризации домена Fc, также были сконструированы в домене Fc. В некоторых случаях молекулы, связывающие CD3 и PSMA, форматировали в виде scFv или Fab для проверки их стабильности в обоих форматах. В других случаях связывающие молекулы на основе scFv тестировали в ориентации VH-линкер-VL (HL) или в ориентации VL-линкер-VH (LH).

**[00641]** Моноспецифические антитела экспрессировали в клеточных линиях CHO под контролем промоторов CMV, как описано выше. Исходные антитела к PSMA и CD3 очищали с помощью колонки с белком A с элюирующим буфером с 100 мМ NaAc, pH 3,5 и нейтрализующим буфером с 2 М Трис, pH 7,5 и 150 мМ NaCl. Моноклональные антитела к PSMA и CD3 диализовали в буфере D-PBS, pH 7,2.

**[00642]** Для антител DuoBody после очистки исходных моноспецифических антител получали биспецифические антитела к PSMAxCD3 посредством смешивания исходных антител к PSMA с требуемым исходным антителом к CD3 в восстанавливающих условиях в 75 мМ цистеамина гидрохлорида и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре для обмена Fab-плечами *in vitro*, как описано в международной патентной публикации № WO2011/131746. Реакции рекомбинации были основаны на молярных соотношениях, в которых установленное количество антитела к PSMA (например, 10 мг или ~ 74,6 наномоль) объединяли с антителом к CD3 (например, ~ 70,87 наномоль), причем антитело к PSMA добавляли при 5% избытке антитела к CD3. Концентрации маточных растворов антител к PSMA варьировались от 0,8 до 6 мг/мл, а объемы реакционный смеси для рекомбинации изменялись для каждого спаривания. Впоследствии реакционные смеси для рекомбинации диализовали в течение ночи против PBS для удаления восстановителя. Реакции с биспецифическим

антителом к PSMAxCD3 проводили с избытком антитела к PSMA (соотношение) для сведения к минимуму количества непрореагировавшего исходного антитела к CD3, оставшегося после рекомбинации.

**[00643]** Другие биспецифические антитела создавали посредством котрансфекции HC1 : HC2 : LC2, обычно при соотношении ДНК 1 : 1 : 3. Очистку проводили посредством хроматографии с белком A и аффинным захватом CH1 с последующей ионообменной хроматографией.

**[00644]** Примеры мультиспецифических антител к PSMAxCD3 представлены в таблицах 22–27.

**Таблица 22. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание клона**

| Название | Описание биспецифичности |
|---|---|
| PS3B1353 | HC1 (F405L): CD3B376 x HC2 (K409R): PSMB947 |
| PS3B1505 | HC1 CD3B376-Fab x HC2 PSMB896-G100A IgG1 DuoBody |
| PS3B1508 | HC1 (Knob3): CD3W245-LH-scFv; HC2 (Hole3-RF) PSMB896-G100A-Fab-RF: IgG1 AAS |
| PS3B1917 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab, HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_A10-HC-G54E-scFv LH |
| PS3B1918 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab, HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_D01-HC-D95E-scFv LH |
| PS3B1919 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P75_F01, LH |
| PS3B1920 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_F07, LH |
| PS3B1921 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_E07, LH |
| PS3B1922 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_D01, LH |
| PS3B1923 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_C01, LH |
| PS3B1924 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_A10, LH |
| PS3B1925 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P70_F02, LH |
| PS3B1926 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_G02, HL |
| PS3B1927 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_C01, HL |
| PS3B1928 | HC1 (ZWA без K447_RF): CD3B376-Fab; HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_A11, HL |
| PSMB1041 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P70_F02, LH |
| PSMB1045 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_A10, LH |
| PSMB1047 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_C01, LH |
| PSMB1049 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_D01, LH |
| PSMB1051 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_E07, LH |

| | |
|---|---|
| PSMB1052 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_F07, LH |
| PSMB1060 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P75_F01, LH |
| PSMB1068 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_A11, HL |
| PSMB1069 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_C01, HL |
| PSMB1075 | HC1 (ZWA): B23B62-Fab; HC2 (ZWB): PSMA_P72_G02, HL |
| PSMB2908 | HC1 (ZWA без K447): B23B62-Fab, HC2 (ZWB без K447): PSMA_P72_D01-HC-D95E-scFv LH |
| PSMB2909 | HC1 (ZWA без K447): B23B62-Fab, HC2 (ZWB без K447)): PSMA_P72_A10-HC-G54E-scFv LH |
| PS3B1391 | HC1: N-кон. scFv LH CD3B2030 N106A LH-scFv (MA), HC2: N-кон._Fab_PSMHB49SC1133_011A11_1 |
| PS3B1396 | HC1 (Knob3): CD3B2030-N106A-scFv LH, HC2 (Hole3): PSMB896-G100A-Fab |

**Таблица 23. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание плеча к CD3**

| Название | HC1 | SEQ ID NO. | LC1 | SEQ ID NO. | Описание плеча к CD3 |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1353 | *(см. выше)* | 849 | *(см. выше)* | 850 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1505 | *(см. выше)* | 849 | *(см. выше)* | 850 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1508 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRARQSIGTAIHWYQQKPGK APKLLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSGSWPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGSE VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWVRQAP GKGLEWVSSISTSSNYIYYADSVKGRFTFSRDNAKNSLDLQ MSGLRAEDTAIYYCTRGWGPFDYWGQGTLVTVSSEPKSSD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1192 | Н/П | 1193 | с плечом CD3W245 (CD3B2183 без K477) |
| PS3B1917 | QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQ SPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKSRITVNPDTSRNQF TLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | 1194 | QSALTQPASVSGSPGQSI TISCTGTSSNIGTYKFVS WYQQHPDKAPKVLLYE VSKRPSGVSSRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDQAD YHCVSYAGSGTLLFGGG TKLTVLRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1918 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1919 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1920 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1921 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1922 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1923 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1924 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1925 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1926 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1927 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PS3B1928 | *(см. выше)* | 1194 | *(см. выше)* | 1195 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1) |
| PSMB1041 | QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPP GKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLT MTNMDPVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFAL VSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPG | 1218 | DIVMTQSPDSLAVSLGE RATINCRASQSVDYNGIS YMHWYQQKPGQPPKLL IYAASNPESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDV AVYYCQQIIEDPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1045 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1047 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1049 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1051 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1052 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1060 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1068 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB1069 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PSMB1075 | *(см. выше)* | 1218 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB2908 | QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPP<br>GKALEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLT<br>MTNMDPVDTATYYCARLYGFTYGFAYWGQGTLVTVSSAS<br>TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV<br>NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLF<br>PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEV<br>HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV<br>SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSREEMTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFAL<br>VSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1238 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PSMB2909 | *(см. выше)* | 1238 | *(см. выше)* | 1219 | Нулевое плечо CD3 |
| PS3B1391 | EIVLTQSPATLSASPGERVTLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQ<br>APRRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGRDYTLTISSLEPEDFA<br>VYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKGGSEGKSSGSGSESKSTG<br>GSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRSTMHWVK<br>QAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFQGRVTLTADKSTSTA<br>YMELSSLRSEDTAVYYCASPQVHYDYAGFPYWGQGTLVTV<br>SSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS<br>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1504 | Н/П | 1456 | CD3B2030 |
| PS3B1396 | *(см. выше)* | 1455 | Н/П | 1458 | CD3B2030-N106A-scFv-LH-CH2 |

**Таблица 24. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание плеча к PSMA**

| Название | HC2 | SEQ ID NO. | LC2 | SEQ ID NO. | Описание плеча к PSMA |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1353 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1242 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGINYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGD EADYYCGTWDSSLSAVVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHE GSTVEKTVAPTECS | 272 | PSMB947 |
| PS3B1505 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDAVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1244 | *(см. выше)* | 272 | PSMB896-G100A IgG1 DuoBody |
| PS3B1508 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLWLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDAVGATPYYFDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | 441 | *(см. выше)* | 272 | PSMB896-G100A-Fab-RF: IgG1 AAS |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1917 | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQ APVLVIYKDSERPSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEAD YYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQA PGKGLEWVAIIYYDESNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSSEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1248 | Н/П | 1249 | PSMA_P72_A10-HC-G54E |
| PS3B1918 | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP GKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE ADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKST GGSEVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYNMNWV RQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSM YLQMNSLRDEDTAVYYCAREGVGADYGDYYYYGMDVWG QGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1250 | Н/П | 1251 | PSMA_P72_D01-HC-D95E |
| PS3B1919 | EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCHQYNDWPPYTFGQGTKLEIKGGSEGKSSGSGSESKSTGGS QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAP GKGLEWVAFISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKHTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAGRDNLRFLEWFMDVWGQGTTVTVSS EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1252 | Н/П | 1253 | PSMA_P75_F01 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1920 | SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQA<br>PVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADY<br>YCQVWDSSTDHVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKSTG<br>GSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMNWVRQ<br>APGKGLEWVAVTSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLY<br>LQMSSLRAEDTAVYYCARDPYSSSWNGAFDIWGPGTMVTVS<br>SEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE<br>VTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS<br>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA<br>KGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEW<br>ESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1254 | Н/П | 1255 | PSMA_P72_F07 |
| PS3B1921 | QSVLTQPPSASGTPGQGVTISCSGSSSNIGSNTVNWFQQLPGT<br>APKLLIYSDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD<br>YYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGGSEGKSSGSGSESKST<br>GGSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFITYGMHWVR<br>QAPGKGLEWVAVVSFDESNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCARALRDGNNWDYFNGMDVWGQ<br>GTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT<br>LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1256 | Н/П | 1257 | PSMA_P72_E07 |
| PS3B1922 | QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHP<br>GKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDE<br>ADYYCSSYTSSYTYVFGTGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKST<br>GGSEVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYNMNWV<br>RQAPGKGLEWVSHISTSSSNKYYADSVKGRFSISRDIAKNSM<br>YLQMNSLRDEDTAVYYCARDGVGADYGDYYYYGMDVWG<br>QGTTVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD<br>TLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br>IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1258 | Н/П | 1259 | PSMA_P72_D01 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1923 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNSGSKSVHWYQQKPGQ APVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAD YYCQVWDSSSDHGVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKST GGSQVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVR QAPGKGLEWVAVMSYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTL YLQMNSLRPEDTAVYYCARDTVWGSHPDAFDIWGQGTVVT VSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1260 | Н/П | 1261 | PSMA_P72_C01 |
| PS3B1924 | SYELMQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPKQYAYWYQQKPGQ APVLVIYKDSERPSGIPVRFSGSSSGTTVTLTITGVQAEDEAD YYCQSADSSGTYVFGTGTKVTVLGGSEGKSSGSGSESKSTGG SQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQA PGKGLEWVAIIYYDGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARERGRDYYGMDVWGQGTTVTVSSEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1262 | Н/П | 1263 | PSMA_P72_A10 |
| PS3B1925 | QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGT APKLLIYSSNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGSEGKSSGSGSESKST GGSEVQLLESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIISYYWSWIRQP AGKGLEWIGRIYSSGSTNYNPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCAKVGVWPGAFDIWGQGTMVTVSSEPKS SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1264 | Н/П | 1265 | PSMA_P70_F02 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1926 | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAP<br>GKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRVEDTAVYYCARDRIWGSRGYYYGMDVWGQGTTVT<br>VSSGGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSALTQPASVSGSPGQSITIS<br>CTGASSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSN<br>RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTITSTLVFGGGT<br>KLTVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI<br>SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE<br>QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT<br>ISKAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ<br>QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1266 | Н/П | 1267 | PSMA_P72_G02 |
| PS3B1927 | QVQLVESGGGEVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGMHWVRQAP<br>GKGLEWVAVMSYDGSNRFYVDSVRGRFSISRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRPEDTAVYYCARDTVWGSHPDAFDIWGQGTVVTVSS<br>GGSEGKSSGSGSESKSTGGSQSVLTQPPSVSVAPGQTARITCG<br>GNNSGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGS<br>NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHGVFGGGTKL<br>TVLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS<br>KAKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1268 | Н/П | 1269 | PSMA_P72_C01 |
| PS3B1928 | QVQLQESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGYGLHWVRQAP<br>GRGLEWVTLISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ<br>MNSLRAEDTAVYYCAKTTVSDPYYYGMDVWGQGTTVTVSS<br>GGSEGKSSGSGSESKSTGGSSYELTQPPSVSVAPGQTARITCG<br>GNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGTN<br>SGNTATLTISRAEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLT<br>VLEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK<br>AKGQPREPQVYVLPPSREEMTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN<br>VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 1270 | Н/П | 1271 | PSMA_P72_A11 |
| PSMB1041 | *(см. выше)* | 1264 | Н/П | 1273 | PSMA_P70_F02 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PSMB1045 | *(см. выше)* | 1262 | Н/П | 1275 | PSMA_P72_A10 |
| PSMB1047 | *(см. выше)* | 1260 | Н/П | 1277 | PSMA_P72_C01 |
| PSMB1049 | *(см. выше)* | 1258 | Н/П | 1279 | PSMA_P72_D01 |
| PSMB1051 | *(см. выше)* | 1256 | Н/П | 1281 | PSMA_P72_E07 |
| PSMB1052 | *(см. выше)* | 1254 | Н/П | 1283 | PSMA_P72_F07 |
| PSMB1060 | *(см. выше)* | 1252 | Н/П | 1285 | PSMA_P75_F01 |
| PSMB1068 | *(см. выше)* | 1270 | Н/П | 1287 | PSMA_P72_A11 |
| PSMB1069 | *(см. выше)* | 1268 | Н/П | 1289 | PSMA_P72_C01 |
| PSMB1075 | *(см. выше)* | 1266 | Н/П | 1291 | PSMA_P72_G02 |
| PSMB2908 | *(см. выше)* | 1250 | Н/П | 1293 | PSMA_P72_D01-HC-D95E |
| PSMB2909 | *(см. выше)* | 1248 | Н/П | 1295 | PSMA_P72_A10-HC-G54E |
| PS3B1391 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVASGFTFSFYSMNWVRQAPGKGLDWVSSISSSGNYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLHLHMMNSLKAEDTAMYFCARSYSGSYDAFDFWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK | 407 | EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLISGASSRATGIPDRFSVSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGVSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 408 | PSMHB49SC1133_011A11_1 |
| PS3B1396 | *(см. выше)* | 441 | *(см. выше)* | 272 | PSMB896-G100A-Fab |

**Таблица 25. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание клона**

| Название | Описание биспецифичности |
|---|---|
| PS3B917 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB889 |
| PS3B918 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB890 |
| PS3B913 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB891 |
| PS3B915 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB892 |
| PS3B914 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB893 |
| PS3B916 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB894 |
| PS3B919 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB895 |
| PS3B921 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB896 |
| PS3B920 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB897 |
| PS3B922 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB898 |
| PS3B912 | FAB-A: CD3B891 (CD3B376-K477); FAB-B: PSMB899 |
| PS3B930 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB889 |
| PS3B931 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB890 |
| PS3B926 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB891 |
| PS3B928 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB892 |
| PS3B927 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB893 |
| PS3B929 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB894 |
| PS3B932 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB895 |
| PS3B934 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB896 |
| PS3B933 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB897 |
| PS3B935 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB898 |
| PS3B925 | FAB-A: CD3B2183 (CD3W245); FAB-B: PSMB899 |
| PS3B1352 | FAB-A: CD3B2197 (CD3B376+K477); FAB-B: PSMB946 |
| PS3B1353 | FAB-A: CD3B2197 (CD3B376+K477); FAB-B: PSMB947 |
| PS3B1354 | FAB-A: CD3B2197 (CD3B376+K477); FAB-B: PSMB948 |
| PS3B1355 | FAB-A: CD3B2197 (CD3B376+K477); FAB-B: PSMB949 |
| PS3B1356 | FAB-A: CD3B2200 (CD3B450+K477); FAB-B: PSMB946 |
| PS3B1357 | FAB-A: CD3B2200 (CD3B450+K477); FAB-B: PSMB947 |
| PS3B1358 | FAB-A: CD3B2200 (CD3B450+K477); FAB-B: PSMB949 |
| PSMB937 | FAB-A: CD3B2186 (CD3B450-K477); FAB-B: PSMB897 (PSMB948) |

**Таблица 26. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание плеча к CD3**

| Название | HC1 | LC1 | Описание плеча к CD3 |
|---|---|---|---|
| PS3B917, PS3B918, PS3B913, PS3B915, PS3B914, PS3B916, PS3B919, PS3B921, PS3B920, PS3B922, PS3B912 | SEQ ID NO:883 | SEQ ID NO:850 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1)<br>Идент. № конструкта HC1: PBD000100300<br>Идент. № конструкта LC1: PBD000044707 |
| PS3B930, PS3B931, PS3B926, PS3B928, PS3B927, PS3B929, PS3B932, PS3B934, PS3B933, PS3B935, PS3B925 | SEQ ID NO:1167 | SEQ ID NO:986 | с плечом CD3W245 (CD3B2183 без K477)<br>Идент. № конструкта HC1: PBD000100302<br>Идент. № конструкта LC1: PBD000084982 |
| PS3B1352, PS3B1354, PS3B1355, PS3B1356, PS3B1357, PS3B1358 | SEQ ID NO:849 | SEQ ID NO:850 | с плечом CD3B376 (CD3B891 без K477 или CD3B2197 с K477 в HC1)<br>Идент. № конструкта HC1: PBD000108469<br>Идент. № конструкта LC1: PBD000108469 |
| PSMB937 | SEQ ID NO:951 | SEQ ID NO:918 | с плечом CD3B450 (CD3B2186 без K477 или CD3B2200 с K477 в HC1)<br>Идент. № конструкта HC1: PBD000100305<br>Идент. № конструкта LC1: PBD000045576 |

**Таблица 27. Биспецифические антитела к PSMAxCD3. Описание плеча к PSMA**

| Название | HC2 | SEQ ID NO. | LC2 | SEQ ID NO. | Описание плеча к PSMA |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B917 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRYNMNWV RQAPGKGLEWVSSINSNSRYIYYADSVKGRFTISRDSAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMGDYYYYYGMDV WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 33 | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTIS CTGSSFNLGAGYDVHWYQQ VPGTVPKLLIYDNSNRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDETVYYCQSYDSSLSGVVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTL FPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAG VETTTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS | 34 | PSMB889<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101312 |
| PS3B918 | *(см. выше)* | 33 | SSELTQPPSVSGAPGQRVTISC AGSLSNIGAGYDVHWYQQLP GTAPKLLIYGNINRLSGVPER FSGSKSGTSASLAITGLQAED GADYYCQSYDSSLSSYVFGT GTKVTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS | 68 | PSMB890<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101312 |
| PS3B913 | EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFITYGMHWVR QAPGKGLEWVAVVSFDESNKYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALRDGNNWDYFNGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 101 | QSVLTQPPSASGTPGQGVTIS CSGSSSNIGSNTVNWFQQLPG TAPKLLIYSDNQRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAISGLQSEDE ADYYCAAWDDSLNGYVFGT GTKVTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS | 102 | PSMB891<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101316 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B915 | *(см. выше)* | 101 | QSVLTQPPSVSGAPGQRVTIS CTGSSSNIGADYDVHWYQHL PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAE DETDYYCQSYDSSLSGWVFG GGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP PSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNNKYAASSYLSL TPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS | 136 | PSMB892<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101316 |
| PS3B914 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGIHWVR QAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYSVRGVGPTSYYYNYGM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 169 | *(см. выше)* | 102 | PSMB893<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101318 |
| PS3B916 | *(см. выше)* | 169 | *(см. выше)* | 136 | PSMB894<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101318 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B919 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 237 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGD EADYYCGTWDSSLSAYVFGT GTKVTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS | 238 | PSMB895<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101320 |
| PS3B921 | *(см. выше)* | 237 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS CSGSSSNIGINYVSWYQQLPG TAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFS GSKSGTSATLGITGLQTGDEA DYYCGTWDSSLSAVVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS | 272 | PSMB896<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101320 |
| PS3B920 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 305 | *(см. выше)* | 238 | PSMB897<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101322 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B922 | *(см. выше)* | 305 | *(см. выше)* | 272 | PSMB898<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101322 |
| PS3B912 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFIFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGGYGAPYYADTVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDDWG<br>QGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV<br>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG | 373 | QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIS<br>CSGSSSNIGNNYVSWYQQLP<br>GTAPKLLIFDNNKRPSGIPDRF<br>SGSKSGTSATLGITGLQTGDE<br>ADYYCGTWDSSLSAYVFGTG<br>TKVTVLGQPKAAPSVTLFPPS<br>SEELQANKATLVCLISDFYPG<br>AVTVAWKADSSPVKAGVETT<br>TPSKQSNNKYAASSYLSLTPE<br>QWKSHRSYSCQVTHEGSTVE<br>KTVAPTECS | 374 | PSMB899<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101324 |
| PS3B930 | *(см. выше)* | 33 | *(см. выше)* | 34 | PSMB889<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101312 |
| PS3B931 | *(см. выше)* | 33 | *(см. выше)* | 68 | PSMB890<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101312 |
| PS3B926 | *(см. выше)* | 101 | *(см. выше)* | 102 | PSMB891<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101316 |
| PS3B928 | *(см. выше)* | 101 | *(см. выше)* | 136 | PSMB892<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000101316 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B927 | *(см. выше)* | 169 | *(см. выше)* | 102 | PSMB893<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101318 |
| PS3B929 | *(см. выше)* | 169 | *(см. выше)* | 136 | PSMB894<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101318 |
| PS3B932 | *(см. выше)* | 237 | *(см. выше)* | 238 | PSMB895<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101320 |
| PS3B934 | *(см. выше)* | 237 | *(см. выше)* | 272 | PSMB896<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101320 |
| PS3B933 | *(см. выше)* | 305 | *(см. выше)* | 238 | PSMB897<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101322 |
| PS3B935 | *(см. выше)* | 305 | *(см. выше)* | 272 | PSMB898<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101322 |
| PS3B925 | *(см. выше)* | 373 | *(см. выше)* | 374 | PSMB899<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101324 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1352 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGGIGSTYYADSVKGRFTISRDNSKN<br>TLWLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGVGATPYYFDYWGQ<br>GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD<br>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV<br>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1242 | *(см. выше)* | 238 | PSMB946<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000108502 |
| PS3B1353 | *(см. выше)* | 1242 | *(см. выше)* | 272 | PSMB947<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000108503 |
| PS3B1354 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSK<br>NTLYLQMNSLRAEDSAVYYCAKDGVGATPYYFDYWG<br>QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVS<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV<br>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV<br>EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**K** | 1404 | *(см. выше)* | 238 | PSMB848<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000108504 |
| PS3B1355 | *(см. выше)* | 1404 | *(см. выше)* | 272 | PSMB849<br>Идент. № конструкта HC2:<br>PBD000108505 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1356 | *(см. выше)* | 1242 | *(см. выше)* | 238 | PSMB946<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000108502 |
| PS3B1357 | *(см. выше)* | 1242 | *(см. выше)* | 272 | PSMB847<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000108503 |
| PS3B1358 | *(см. выше)* | 1404 | *(см. выше)* | 272 | PSMB949<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000108505 |
| PSMB937 | *(см. выше)* | 305 | *(см. выше)* | 238 | PSMB948<br>Идент. № конструкта HC2: PBD000101322 |

## ПРИМЕР 5.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

**[00645]** Концентрацию белка для каждого очищенного биспецифического мАт определяли посредством измерения оптической плотности при 280 нм на спектрофотометре NANODROP1000 или многоканальном спектрофотометре Trinean DROPSENSE96 и рассчитывали с использованием коэффициента экстинкции, основанного на аминокислотной последовательности. ЭХ-ВЭЖХ очищенных антител выполняли, прогоняя образцы на колонке TOSOH TSKgel BioAssist G3SWxl в 0,2 М натрия фосфата, pH 6,8 при 1 мл/мин на Waters Alliance HPLC в течение 20 минут. Элюат контролировали по поглощению при 280 нм. Биспецифические антитела к PSMA-CD3 дополнительно анализировали методом масс-анализа интактных белков для определения соответствующего образования гетеродимеров.

# ПРИМЕР 6. ЭПИТОПНОЕ КАРТИРОВАНИЕ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

## ПРИМЕР 6.1. КАРТИРОВАНИЕ ЭПИТОПА HDX-MS

**[00646]** Эпитоп двух биспецифических антител к PSMA/CD3 PS3B1352 и PS3B1353 определяли методом масс-спектрометрии водородно-дейтериевого обмена (HDX-MS). Для эксперимента по эпитопному картированию использовали антиген PSMA человека.

**[00647]** ***Эксперимент по обмену для HDX-MS.*** Вкратце, очищенный антиген PSMA инкубировали с биспецифическим антителом к PSMA/CD3 PS3B1352 или PS3B1353 в буфере, меченном оксидом дейтерия, и без него. Реакцию обмена инициировали посредством смешивания 10 мкл 6,0 мкМ PSMA человека с 7,3 мкМ антитела и 30 мкл $H_2O$ или дейтерированного буфера (20 мМ MES, pH 6,4, 150 мМ NaCl в 95% $D_2O$ или 20 мМ Трис, pH 8,4, 150 мМ NaCl в 95% $D_2O$), или без них. Реакционную смесь инкубировали в течение 15, 50, 150, 500 или 1500 с при 23 °C и блокировали в разные описанные моменты времени посредством добавления 8 М мочевины, 1 М TCEP, pH3,0. Блокированные растворы анализировали немедленно.

**[00648]** ***Общая процедура получения данных HDX-MS.*** Подготовку образцов для HDX-MS проводили с помощью автоматизированной системы HDx (LEAP Technologies, г. Моррисвилл, штат Северная Каролина, США). Образцы загружали через колонку с апротеазой типа XIII (протеаза из *Aspergillus saitoi,* тип XIII) / пепсином (NovaBioAssays Inc) при 600 мкл/мин в 1% ацетонитриле, 0,1% муравьиной

кислоте. Фрагменты пептидов загружали в предколонку ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard (Waters, г. Милфорд, штат Массачусетс, США) с линейным градиентом от 8% до 28% ацетонитрила в 0,1% муравьиной кислоте при 100 мкл/мин в течение 20 мин и анализировали методом масс-спектрометрии. Используемая аналитическая колонка представляла собой Accuore C18 (Thermo Fisher Scientific, г. Уолтем, штат Массачусетс, США).

**[00649]** ***Сбор данных МС.*** Масс-спектрометрический анализ проводили с использованием масс-спектрометра LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Fisher Scientific) с температурой капилляра 275 °C, разрешением 150 000 и диапазоном масс (масса/заряд) 300–2000.

**[00650]** ***Извлечение данных HDX-MS.*** Перед проведением экспериментов HDX использовали программное обеспечение BioPharmma Finder 2.0 (Thermo Fisher Scientific) для идентификации пептидов недейтерированных образцов. Для извлечения значений центроидов из файлов необработанных данных MS для экспериментов HDX использовали программное обеспечение HDExaminer версии 2.4 (Sierra Analytics, г. Модесто, штат Калифорния, США).

**[00651]** Инкубация антител PS3B1352 и PS3B1353 с растворимым белком PSMA приводила к идентичным паттернам водородного обмена и общей защиты (**ФИГ. 1**). Остатки 597–598 (CR) были идентифицированы как эпитопы, так как они были в значительной степени защищены при связывании (средние различия в уровнях дейтерирования > 10%). Остатки 599 (D), 602–603 (VV) и 605 (R) также были идентифицированы как эпитопы, так как они были незначительно защищены при связывании (средние различия в уровнях дейтерирования 5%–10%). Они могут демонстрировать защиту большей степени в более длительные моменты времени. Связывающие эпитопы могут быть длиннее четырех сегментов, описанных в настоящем документе. Остатки, расположенные вокруг четырех сегментов, описанные выше, такие как 593–594 (LP), 595 (F), 596 (D), 600 (Y), 601 (A), 604 (L), 606–607 (KY), 607–609 (YAD) и 610–612 (KIY), не обменивались во временном окне вообще, но могли быть защищены, если было необходимо отслеживать более длительные промежутки времени. Для визуализации связывающих эпитопов защищенные сегменты картировали на трехмерной структуре PSMA (**ФИГ. 2**).

## ПРИМЕР 7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

### ПРИМЕР 7.1. АФФИННОСТЬ СВЯЗЫВАНИЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3 С PSMA ЧЕЛОВЕКА

**[00652]** Аффинность связывания антител к PSMA с рекомбинантным PSMA человека, PSMA яванского макака и мыши определяли методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с использованием прибора Biacore 8K. Биспецифические антитела захватывали на чипе C1, модифицированном козьим антителом к Fc, и титровали 3-кратными последовательными разведениями антигена PSMA, охватывающими концентрации от 1 нМ до 100 нМ или от 11,1 нМ до 100 нм. Ассоциацию и диссоциацию отслеживали в течение 3 и 15 минут соответственно с использованием скорости потока 50 мкл/мин. Необработанные данные о связывании проверяли посредством вычитания сигналов связывания аналита из сигналов для холостых образцов и анализировали с применением модели связывания Ленгмюра 1 : 1 с применением программного обеспечения для оценки Biacore Insight для получения кинетических характеристик, которые применяли для расчета аффинности связывания. Данные по KD приведены в **таблице 28**. Антитела к PSMA захватывали с помощью антитела к Fc человека и вводили антигены в раствор.

**Таблица 28. Аффинности (KD) для взаимодействия биспецифических антител к PSMAxCD3 или антител к PSMA с PSMA человека, полученные способом BIACORE (SPR)**

| Антитела к PSMAxCD3 | | Антитело к PSMA | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Название** | **KD (M)** | **Название** | **Ka (1/Mc)** | **Kd (1/c)** | **KD (M)** |
| PS3B917 | ≤ 2,33E-11 | PSMB1045 | 2,09E + 05 | 6,98E-05 | 3,33E-10 |
| PS3B918 | плохое соответствие | PSMB1049 | 1,07E + 05 | 7,02E-05 | 6,57E-10 |
| PS3B913 | ≤ 2,40E-10 | PSMB1051 | 7,71E + 04 | 7,75E-05 | 1,01E-09 |
| PS3B915 | 1,89E-09 | PSMB1041 | 2,07E + 05 | 4,35E-04 | 2,11E-09 |
| PS3B914 | Низкое/отсутствующее связывание | PSMB1068 | 1,51E + 05 | 1,68E-04 | 1,11E-09 |
| PS3B916 | 1,75E-09 | PSMB1052 | 1,96E + 05 | 3,15E-04 | 1,61E-09 |
| PS3B919 | 8,23E-10 | PSMB1069 | 1,39E + 05 | 1,97E-04 | 1,42E-09 |
| PS3B921 | ≤ 8,64E-11 | PSMB1047 | 6,94E + 05 | 1,75E–03 | 2,52E-09 |
| PS3B920 | 1,35E-09 | PSMB1075 | 5,26E + 05 | 4,92E-04 | 9,36E-10 |
| PS3B922 | 4,10E-10 | PSMB1060 | 1,17E + 05 | 1,19E-04 | 1,02E-09 |
| PS3B912 | 1,74E-10 | | | | |
| PS3B930 | ≤ 2,26E-11 | | | | |
| PS3B931 | плохое соответствие | | | | |
| PS3B926 | ≤ 2,53E-10 | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PS3B928 | 2,37E-09 | | | | |
| PS3B927 | 1,11E-09 | | | | |
| PS3B929 | 1,83E-09 | | | | |
| PS3B932 | 7,87E-10 | | | | |
| PS3B934 | ≤ 8,73E-11 | | | | |
| PS3B933 | 1,44E-09 | | | | |
| PS3B935 | 4,54E-10 | | | | |
| PS3B925 | 1,69E-10 | | | | |

**[00653]** Кроме того, методом SPR сравнивали аффинность связывания выбранных биспецифических антител к PSMA-CD3 с рекомбинантным PSMA человека с аффинностью связывания с PSMA яванского макака. Антитела захватывали на чипе C1, модифицированном козьим антителом к Fc, и титровали 3-кратными последовательными разведениями антигена PSMA, охватывающими концентрации от 100 нМ до 3,7 нМ (PSMA человека) или от 100 нМ до 3,7 нм, или 22,2–600 нМ для PSMA яванского макака. Ассоциацию и диссоциацию отслеживали в течение 3 и 60 минут соответственно с использованием скорости потока 50 мкл/мин. Необработанные данные о связывании проверяли посредством вычитания сигналов связывания аналита из сигналов для холостых образцов и анализировали с применением модели связывания Ленгмюра 1 : 1 с применением программного обеспечения для оценки Biacore Insight для получения кинетических характеристик, которые применяли для расчета аффинности связывания. Кинетические параметры связывания выбранных антител приведены в **таблице 29**. Антитела к PSMA захватывали с помощью антитела к Fc человека и вводили антигены в раствор.

**Таблица 29. Аффинности ($K_D$)* для взаимодействия антител к PSMA с PSMA человека, яванского макака или мыши, полученные способом Biacore (SPR)**

| Название белка | Антиген | Средн. ka (1/мс) | ДИ 95% | Средн. kd (1/с) | ДИ 95% | Средн. KD (M) | ДИ 95% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PS3B1391 | PSMA мак. | 1,57E + 05 | 5,77E + 04 | 1,96E-05 | 6,59E-06 | 1,26E-10 | 3,72E-11 |
| PS3B1391 | PSMA чел. | 4,80E + 05 | | 4,80E-05 | | 1,00E-10 | |
| PS3B1508 | PSMA мак. | 1,46E + 06 | | 3,23E-03 | | 2,20E-09 | |
| PS3B1508 | PSMA чел. | 2,32E + 05 | | 8,89E-05 | | 3,82E-10 | |
| PS3B1396 | PSMA мак. | 5,87E + 05 | | 1,90E-03 | | 5,07E-09 | |
| PS3B1396 | PSMA чел. | 2,24E + 05 | | 8,82E-05 | | 3,95E-10 | |
| PS3B1505 | PSMA мак. | 4,29E + 05 | | 1,24E-03 | | 5,01E-09 | |
| PS3B1505 | PSMA чел. | 2,32E + 05 | | 9,10E-05 | | 3,93E-10 | |

* Данные в ряду 1 представляют собой среднее значение из 3. Данные в других рядах представляют собой среднее значение из 2.

## ПРИМЕР 7.2. ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТЬ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

**[00654]** Термостабильность (информацию о конформационной стабильности, включая Tm и Tagg) выбранных антител к PSMAxCD3 определяли посредством nanoDSF с использованием прибора Prometeus. Вкратце, измерения проводили посредством загрузки образцов в 24-луночную капиллярную систему из 384-луночного планшета для образцов. Были выполнены дублирующие запуски. Термические сканограммы варьируют от 20 °C до 95 °C со скоростью 1,0 °C/мин. Данные были обработаны для получения интегрированных данных и анализа первой производной для 330 нм, 350 нм, соотношения 330/350 и данных о рассеянии, из которых были получены термические переходы, начало развертывания, Tm и Tagg, и обобщены в **таблице 30**.

**Таблица 30. Данные о термостабильности биспецифических антител к PSMAxCD3, полученные с использованием прибора nanoDSF**

| Название | $T_{agg}$ | $T_m1$ | $T_m2$ | $T_m3$ |
|---|---|---|---|---|
| PS3B917 | 68,2 °C | 63,5 °C | 68,8 °C | |
| PS3B918 | 67,8 °C | 63,4 °C | 68,2 °C | |
| PS3B913 | 75,1 °C | 63,4 °C | 76,3 °C | |
| PS3B915 | 69,2 °C | 63,5 °C | | |
| PS3B914 | 64,5 °C | 61,9 °C | 67,0 °C | 75,8 °C |
| PS3B916 | 59,1 °C | 59,9 °C | | |
| PS3B919 | 81,0 °C | 63,5 °C | 68,3 °C | 85,7 °C |
| PS3B921 | 78,9 °C | 63,5 °C | 80,8 °C | |
| PS3B920 | 82,6 °C | 63,4 °C | 87,5 °C | |
| PS3B922 | 80,5 °C | 63,3 °C | 83,4 °C | |
| PS3B912 | 77,1 °C | 63,6 °C | 78,4 °C | |
| PS3B930 | 72,2 °C | 70,1 °C | | |
| PS3B931 | 72,2 °C | 69,5 °C | | |
| PS3B926 | 75,6 °C | 70,2 °C | 75,6 °C | |
| PS3B928 | 72,2 °C | 69,1 °C | | |
| PS3B927 | 69,1 °C | 66,5 °C | 69,4 °C | |
| PS3B929 | 69,1 °C | 58,0 °C | 68,0 °C | |
| PS3B932 | 82,7 °C | 70,4 °C | 85,8 °C | |
| PS3B934 | 79,3 °C | 70,4 °C | 80,9 °C | |
| PS3B933 | 83,7 °C | 70,0 °C | 87,8 °C | |
| PS3B935 | 81,5 °C | 70,2 °C | 83,7 °C | |
| PS3B925 | 77,4 °C | 70,3 °C | 77,9 °C | |

## ПРИМЕР 7.3. СВЯЗЫВАНИЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3 НА КЛЕТКАХ PSMA +

**[00655]** Выбранные биспецифические антитела к PSMAxCD3 оценивали на их способность связывать клеточные линии рака предстательной железы, экспрессирующие PSMA.

**[00656]** Клетки 22RV1 и C4-2B высевали в количестве 50 000 клеток на лунку в 50 мкл среды для анализа (RPMI, 10% HI FBS) на планшетах с V-образными лунками. Последовательные разведения антител получали в среде для анализа с 50 мкл разведений антител, добавленных в планшеты, содержащие клетки. Планшеты инкубировали в течение 60 мин при 37 °C, в то время как во все лунки каждого планшета добавляли 100 мкл буфера для окрашивания (Becton Dickinson, кат. № 554657). Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки каждого планшета добавляли 200 мкл буфера для окрашивания. Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки планшетов добавляли 50 мкл меченого AlexaFluor647 козьего антитела к человеческому Fc (2 мкг/мл) и планшеты инкубировали в течение 30 минут при 4 °C. Во все лунки каждого планшета добавляли 150 мкл буфера для окрашивания. Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки планшетов добавляли двести микролитров подвижного буфера (окрашивающий буфер плюс 1 мМ ЭДТА, 0,1% плюрониловая кислота). Планшеты центрифугировали при 300 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Во все лунки с клетками добавляли тридцать микролитров подвижного буфера и анализировали планшеты на приборе IQUE PLUS (Sartorius). Вкратце, клетки гейтировали по FCS относительно SSC для удаления клеточного дебриса и затем клеточные популяции гейтировали по синглетным клеткам. Связывание антител оценивали в красном канале лазера. Для каждого планшета рассчитывали соотношение сигнала (мАт плюс вторичное антитело) к фону (только вторичные антитела) и полученные данные наносили на график в зависимости от концентрации биспецифического антитела в GeneData Screener с использованием аппроксимации 4-параметрической кривой для получения значений EC50, обобщенных в **таблице 31**.

**Таблица 31. Значения EC50 для связывания биспецифических антител к PSMAxCD3 с клеточными линиями, экспрессирующими PSMA, методом проточной цитометрии**

| Название | EC50 для связывания с 22RV1 [M] | EC50 для связывания с C4-2B [M] |
|---|---|---|
| PS3B917 | 7,50E-10 | 1,90E-09 |
| PS3B918 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B913 | 3,42E-09 | 4,56E-09 |
| PS3B915 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B914 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B916 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B919 | 2,49E-08 | 2,33E-08 |
| PS3B921 | 4,03E-09 | 6,44E-09 |
| PS3B920 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B922 | 3,47E-08 | 4,41E-08 |
| PS3B912 | 5,40E-08 | 3,68E-08 |
| PS3B930 | 1,06E-09 | 3,01E-09 |
| PS3B931 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B926 | 2,90E-09 | 4,55E-09 |
| PS3B928 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B927 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B929 | 5,48E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B932 | 4,87E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B934 | 4,96E-09 | 1,10E-08 |
| PS3B933 | 6,00E-08 | 6,00E-08 |
| PS3B935 | 3,95E-08 | 8,22E-09 |
| PS3B925 | 2,12E-08 | 1,17E-08 |

**[00657]** ***Связывание биспецифических антител к PSMA/CD3 на пан-Т-клетках методом проточной.*** Пан-Т-клетки человека (Biological Specialty Corporation, г. Колмар, штат Пенсильвания, США) размораживали и переносили в коническую пробирку объемом 15 мл с DPBS. Клетки центрифугировали при 1300 об/мин в течение 5 минут. DPBS отсасывали и клетки повторно суспендировали в DPBS. Клетки подсчитывали при помощи анализатора жизнеспособности клеток Vi-cell XR и высевали при 100 тыс./лунка в 100 мкл DPBS. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 3 минут и дважды промывали DPBS. Клетки окрашивали красителем Violet Live/Dead (Thermo-Fisher) и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 25 минут. Клетки центрифугировали и промывали 2 раза буфером для окрашивания FACS (BD Pharmingen). Тестовые антитела разводили до итоговой исходной концентрации 1 мкМ в буфере для окрашивания FACS и готовили 3-кратные последовательные разведения из исходной концентрации, всего 10 точек разведения. Последовательно разведенные тестовые антитела (100 мкл/лунка)

добавляли к клеткам и инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. Клетки дважды промывали буфером для окрашивания FACS, добавляли ослиное вторичное антитело к белкам человека, конъюгированное с AlexaFluor 647 (Jackson Immunoresearch), и оставляли инкубироваться с клетками с течение 30 мин при 4 °C. Клетки дважды промывали буфером для окрашивания FACS и ресуспендировали в 100 мкл буфера для FACS. Клетки запускали на приборе BD Celesta с помощью программного обеспечения FACS Diva и анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJO. На **ФИГ. 3** представлено, что биспецифические антитела к PSMA/CD3 демонстрируют различающиеся профили связывания с клетками с CD3, обнаруженные методом проточной цитометрии.

**[00658]** Кривые связывания, продемонстрированные в **таблице 32** ниже и на **ФИГ. 4**, получали по отношению к линии клеток предстательной железы C4-2B при 37 °C в среде RPMI плюс 10% эмбриональной бычьей сыворотки после 1 ч инкубации. Концентрации молекул находились в диапазоне от 500 до 0 нМ по 12 точкам при 3-кратном разведении. Селективное связывание с PSMA подтверждали с использованием изотипического контроля. Значения, представленные в **таблице 32,** получали посредством аппроксимации данных на четырехпараметрическую функцию для полученных значений для связывания лиганда, для y-мин., y-макс., EC50 и Hill. EC90 рассчитывали с использованием уравнения EC90 = (90 - (100 - 90) ^ (1 / Hill) × EC50. Все кривые демонстрировали аналогичный Y-мин. со средним значением 7,1 +/- 1,3E + 4 для всех кривых. Ни одно из значений Y-мин. не отклонялось значительно от среднего значения. Среднее аппроксимированное значение Y-макс. составляло 1,7 +/- 0,6E + 6. Молекула PSMB1069 демонстрировала в 2 раза более высокий сигнал связывания по сравнению со средним значением. Ни одна из других молекул не демонстрировала существенного отличия от среднего значения. Эти молекулы демонстрировали среднее значение EC50 = 17 +/- 12 нМ.

**Таблица 32. Значения EC50 для связывания антител к PSMA с клеточной линией C4-2B, экспрессирующей PSMA, измеренные методом проточной цитометрии**

| Молекула | Y-мин. | Y-макс. | EC50 (нМ) | EC90 (нМ) |
|---|---|---|---|---|
| PSMB1041 | 7,2E + 04 | 1,1E + 06 | 16 | 59 |
| PSMB1045 | 5,3E + 04 | 1,8E + 06 | 7 | 248 |
| PSMB1047 | 7,9E + 04 | 1,6E + 06 | 22 | 71 |
| PSMB1049 | 8,4E + 04 | 1,5E + 06 | 5 | 40 |
| PSMB1051 | 6,7E + 04 | 1,5E + 06 | 10 | 76 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PSMB1052 | 6,8E + 04 | 1,5E + 06 | 13 | 100 |
| PSMB1060 | 8,6E + 04 | 1,6E + 06 | 11 | 59 |
| PSMB1068 | 4,8E + 04 | 1,9E + 06 | 8 | 247 |
| PSMB1069 | 8,7E + 04 | 3,3E + 06 | 44 | 254 |
| PSMB1075 | 6,6E + 04 | 1,3E + 06 | 30 | 156 |

**[00659]** ***Связывание биспецифических антител к вариантам PSMA/CD3 на Т-клетках методом проточной цитометрии.*** Клетки рака предстательной железы человека C4-2B промывали DPBS и добавляли 0,25% трипсина, чтобы позволить клеткам открепиться. Для нейтрализации трипсина добавляли среду и переносили клетки в коническую пробирку объемом 15 мл. Клетки центрифугировали при 1300 об/мин в течение 5 минут. DPBS отсасывали и клетки повторно суспендировали в DPBS. Клетки подсчитывали при помощи анализатора жизнеспособности клеток Vi-cell XR и высевали при 100 тыс./лунка в 100 мкл DPBS. Планшет центрифугировали при 1200 об/мин в течение 3 минут и дважды промывали DPBS. Клетки окрашивали красителем Violet Live/Dead (Thermo-Fisher) и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 25 минут. Клетки центрифугировали и промывали 2 раза буфером для окрашивания FACS (BD Pharmingen). Тестовые антитела разводили до итоговой исходной концентрации 100 нм в буфере для окрашивания FACS и готовили 3-кратные последовательные разведения из исходной концентрации, всего 10 точек разведения. Последовательно разведенные тестовые антитела (100 мкл/лунка) добавляли к клеткам и инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. Клетки дважды промывали буфером для окрашивания FACS, добавляли ослиное вторичное антитело к белкам человека, конъюгированное с AlexaFluor 647 (Jackson Immunoresearch), и оставляли инкубироваться с клетками с течение 30 мин при 4 °C. Клетки дважды промывали буфером для окрашивания FACS и ресуспендировали в 100 мкл буфера для FACS. Клетки запускали на приборе BD CELESTA с помощью программного обеспечения FACS Diva и анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJO. На **ФИГ. 5** представлено, что биспецифические антитела к PSMA/CD3 демонстрируют аналогичные профили связывания с клетками с PSMA, обнаруженные методом проточной цитометрии.

## ПРИМЕР 7.4. ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ PSMA

**[00660]** Клетки рака предстательной железы человека C4-2B промывали DPBS и добавляли 0,25% трипсина, чтобы позволить клеткам открепиться. Для нейтрализации

трипсина добавляли среду и переносили клетки в коническую пробирку объемом 15 мл. Клетки центрифугировали при 1300 об/мин в течение 5 минут. DPBS отсасывали и клетки повторно суспендировали в DPBS. Клетки подсчитывали при помощи анализатора жизнеспособности клеток Vi-cell XR и высевали при 40 тыс./лунка в 50 мкл Phenol Red-Free PRMI + 10% HI FBS. Биспецифические антитела к PSMA/CD3 или контрольные антитела инкубировали с красителем IncuCyte® Human Fab-fluor-pH Red Antibody labeling dye в течение 15 минут, затем 50 мкл конъюгированного комплекса PSMA/CD3:Fab-fluor-pH Red добавляли в лунки, содержащие клетки C4-2B. Планшеты помещали в IncuCyte S3® (Essen) при 37 °C с 5% $CO_2$ на 24 часа. Комплекс Ab:Fab-fluor, который интернализируется клетками-мишенями, обрабатывают кислыми лизосомами, которые продуцируют красный флуорогенный сигнал, который захватывается и анализируют посредством IncuCyte®. На **ФИГ. 6** представлено, что биспецифические антитела к PSMA/CD3 интернализируют, но с меньшей скоростью, чем рецептор трансферрина.

## ПРИМЕР 7.5. ОПОСРЕДОВАННОЕ Т-КЛЕТКАМИ УНИЧТОЖЕНИЕ ДЛЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3 НА КЛЕТКАХ PSMA+ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

**[00661]** Выбранные биспецифические антитела к PSMAxCD3 оценивали на их способность опосредовать опосредованное Т-клетками уничтожение раковых клеток предстательной железы.

**[00662]** Опосредованное Т-клетками уничтожение для биспецифических антител к PSMAxCD3 измеряли с использованием анализа, который косвенно измеряет уничтожение клеток методом проточной цитометрии. Популяцию клеток-мишеней идентифицируют на основании жизнеспособности клеток. Тестируемые образцы и контроли получали при 20 нМ в среде для анализа (10% RPMI, 10% HI FCS). Подготавливали полулогарифмические последовательные разведения для 11-точечного титрования соединений в стерильных полипропиленовых планшетах. Дополнительные лунки использовали для контролей без соединений, лунки, содержащие Т-клетки или опухолевые клетки, только в среде для анализа. Клетки C4-2B собирали из колб для культивирования клеток и ресуспендировали их в PBS. Клетки окрашивали 20 мМ CFSE в течение 10 минут при комнатной температуре. Для остановки реакции окрашивания добавляли 25 мл HI FBS и клетки центрифугировали при 300 × G в

течение 5 минут. Клетки разбавляли до 1 × $10^6$/мл и затем высевали в виде опухолевых клеток-мишеней в 50 мкл среды для анализа для получения 50 000 клеток/лунка в полистироловые планшеты для анализа, с V-образными лунками, обработанные для тканевого культивирования. В контрольные лунки, которые не получали опухолевых клеток, добавляли 50 мкл/лунка среды для анализа. Виалы с пан-Т-клетками человека размораживали на водяной бане, установленной н 37 °C, и дважды промывали посредством добавления 10 мл среды для анализа и центрифугирования при 400 × G в течение 5 минут. Т-клетки ресуспендировали до 1 × $10^6$/мл в среде для анализа и 50 мкл, содержащих 50 000 клеток/лунка, добавляли в аналитические планшеты, содержащие опухолевые клетки-мишени. В контрольные лунки, которые не получали опухолевых клеток, добавляли 50 мкл/лунка среды для анализа. В аналитические планшеты, содержащие смесь клеток-мишеней и эффекторных клеток, добавляли 100 мкл/лунка последовательно разведенных антител. Планшеты инкубировали при 37 °C, 5% $CO_2$ во влажном инкубаторе для культивирования клеток в течение 72 часов.

**[00663]** После инкубации аналитические планшеты центрифугировали при 500 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. В каждую лунку добавляли 150 мкл DPBS и планшеты центрифугировали при 500 × G в течение 5 минут и удаляли среду из лунок. Культуры оценивали с использованием проточной цитометрии на INTELLICYT IQ Plus для жизнеспособных опухолевых клеток, используя краситель в ближней ИК-области спектра Live/Dead. Активацию Т-клеток оценивали с помощью мАт к CD25, меченных бриллиантовым фиолетовым. Клетки гейтировали по FCS относительно SSC для удаления клеточного дебриса. Опухолевые клетки идентифицировали как CFSE-положительные клетки. Т-клетки идентифицировали как CSFE-отрицательные клетки. Жизнеспособность опухолевых клеток рассчитывали как количество положительных по красителю Live/Dead опухолевых клеток в процентах от общего количества клеток CSFE. Активированные Т-клетки рассчитывали как количество CD25-положительных клеток в процентах от общего количества живой CFSE-отрицательной популяции. Данные по процентному содержанию мертвых опухолевых клеток и активированных Т-клеток наносили на график в зависимости от концентраций антитела в Gene Data Screener с использованием аппроксимации 4-параметрической кривой для получения значений EC50. В **таблице 33** представлены значения EC50 для активации Т-клеток и уничтожения опухолевых клеток.

**Таблица 33. Опосредованное Т-клетками уничтожение опухолевых клеток и активация Т-клеток биспецифическими антителами к PSMAxCD3 *in vitro***

| Название | Уничтожение опухоли, EC50 [M] | Активации Т-клеток, EC50 [M] |
|---|---|---|
| PS3B917 | 7,31E-12 | 4,48E-12 |
| PS3B918 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B913 | 3,11E-10 | 1,55E-10 |
| PS3B915 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B914 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B916 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B919 | 2,10E-10 | 1,87E-10 |
| PS3B921 | 3,11E-11 | 2,11E-11 |
| PS3B920 | 3,20E-09 | 1,77E-09 |
| PS3B922 | 7,79E-11 | 5,85E-11 |
| PS3B912 | 6,51E-11 | 4,73E-11 |
| PS3B930 | 4,83E-12 | 2,40E-12 |
| PS3B931 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B926 | 4,78E-11 | 3,45E-11 |
| PS3B928 | 4,81E-10 | 1,84E-10 |
| PS3B927 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B929 | 1,00E-08 | 1,00E-08 |
| PS3B932 | 6,42E-12 | 1,20E-11 |
| PS3B934 | 7,24E-12 | 4,81E-12 |
| PS3B933 | 4,76E-11 | 6,01E-11 |
| PS3B935 | 7,16E-12 | 6,72E-12 |
| PS3B925 | 7,98E-12 | 4,59E-12 |

## ПРИМЕР 7.6. ОПОСРЕДОВАННОЕ Т-КЛЕТКАМИ УНИЧТОЖЕНИЕ ДЛЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3 НА КЛЕТКАХ PSMA+ ПОСРЕДСТВОМ INCUCYTE

**[00664]** Выбранные биспецифические антитела к PSMAxCD3 оценивали на их способность опосредовать опосредованное Т-клетками уничтожение раковых клеток предстательной железы посредством анализа цитотоксичности на основе IncuCyte®.

**[00665]** ***Т-клетки здорового донора.*** Клетки C4-2B PSMA +, стабильно экспрессирующие красный ядерный краситель, получали для применения в анализе цитотоксичности на основе IncuCyte. Замороженные виалы с Т-клетками здоровых доноров (Biological Specialty Corporation, г. Колмар, штат Пенсильвания, США) размораживали на водяной бане при 37 °C, переносили в коническую пробирку объемом 15 мл и однократно промывали 5 мл среды RPMI, не содержащей фенолового красного / 10% среды HI FBS. Клетки подсчитывали с применением анализатора

жизнеспособности клеток VIACELL XR и Т-клетки объединяли с клетками-мишенями для конечного соотношения эффекторной Т-клетки к клетке-мишени (E : T) 3 : 1. Смесь клеток объединяли в конической пробирке объемом 50 мл. Смесь клеток (100 мкл/лунка) добавляли в прозрачный 96-луночный планшет с лунками с плоским дном. Затем тестовые антитела разводили до итоговой исходной концентрации 60 нМ в среде RPMI/10% HI FBS, не содержащей фенолового красного, и готовили 3-кратные последовательные разведения из исходной концентрации, всего 11 точек разведения. Последовательно разведенные тестовые антитела (100 мкл/лунка) добавляли к объединенным клеткам. Планшеты помещали либо в IncuCyte® Zoom, либо в IncuCyte S3® (Essen) при 37 °C с 5% $CO_2$ на 120 часов. Линии клеток-мишеней стабильно экспрессируют красный ядерный краситель, который используют для отслеживания кинетики лизиса клеток-мишеней. Ингибирование роста клеток в процентах (%) = (Начальное количество жизнеспособных клеток-мишеней – Текущее количество жизнеспособных клеток-мишеней)/ Начальное количество жизнеспособных клеток * 100%. В **таблице 34** и на **ФИГ. 7А–7З** представлена цитотоксичность клеток C4-2B по мере увеличения концентраций антитела к PSMA. Выделенные пан-Т-клетки совместно инкубировали с клетками C4-2B PSMA+ в присутствии биспецифических перенаправляющих антител к PSMA/Т-клеткам в течение 120 часов.

**Таблица 34. Биспецифические антитела к PSMA / перенаправляющие антитела к Т-клеткам, оцененные в анализе цитотоксичности на основе IncuCyte®**

| **Название** | **Цитотоксичность (клетки C4-2B, E : T в соотношении 3 : 1, день 5)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **30 нМ** | **10 нМ** | **3,3 нМ** | **1,1 нМ** | **0,3 нМ** |
| PS3B1352 | 79% | 85% | 89% | 88% | 65% |
| PS3B1356 | 88% | 83% | 80% | 55% | Лизис отсут-ствует |
| PS3B1353 | 92% | 95% | 97% | 98% | 98% |
| PS3B1357 | 91% | 96% | 95% | 96% | 96% |
| PS3B1354 | 84% | 72% | 30% | Лизис отсут-ствует | Лизис отсут-ствует |
| PSMB937 | 41% | Лизис отсут-ствует | Лизис отсут-ствует | Лизис отсут-ствует | Лизис отсут-ствует |
| PS3B1355 | 94% | 95% | 96% | 97% | 92% |
| PS3B1358 | 88% | 94% | 93% | 90% | 68% |

**[00666]** ***PBMC здоровых субъектов.*** Раковые клетки предстательной железы человека C4-2B PSMA +, экспрессирующие красный ядерный краситель, получали для

применения в анализе цитотоксичности на основе IncuCyte®. Замороженные виалы с PBMC здоровых субъектов (Hemacare, Лос-Анджелес, штат Калифорния, США) размораживали на водяной бане при 37 °C, переносили в коническую пробирку объемом 15 мл и один раз промывали 5 мл среды RPMI, не содержащей фенолового красного / 10% среды HI FBS. Клетки подсчитывали с применением анализатора жизнеспособности клеток VIACELL XR и PBMS объединяли с клетками-мишенями для конечного соотношения PBMS к клетке-мишени (E : T) 1 : 1. Смесь клеток объединяли в конической пробирке объемом 50 мл. Смесь клеток (100 мкл/лунка) добавляли в прозрачный 96-луночный планшет с лунками с плоским дном. Затем тестовые антитела разводили до итоговой исходной концентрации 30 нМ в среде RPMI/10% HI FBS, не содержащей фенолового красного, и готовили 3-кратные последовательные разведения из исходной концентрации, всего 11 точек разведения. Последовательно разведенные тестовые антитела (100 мкл/лунка) добавляли к объединенным клеткам. Планшеты помещали либо в IncuCyte® Zoom, либо в IncuCyte S3® (Essen) при 37 °C с 5% $CO_2$ на 120 часов. Линии клеток-мишеней стабильно экспрессируют красный ядерный краситель, который используют для отслеживания кинетики лизиса клеток-мишеней. Ингибирование роста клеток в процентах (%) = (Начальное количество жизнеспособных клеток-мишеней – Текущее количество жизнеспособных клеток-мишеней)/ Начальное количество жизнеспособных клеток * 100%. На **ФИГ. 8** представлено, что биспецифические антитела к PSMA/CD3 индуцируют различающиеся цитотоксические эффекты C4-2B.

## ПРИМЕР 7.7. ОЦЕНКА ИНДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПОСРЕДСТВОМ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3

**[00667]** Выбранные биспецифические антитела к PSMAxCD3 оценивали на их способность индуцировать высвобождение цитокинов.

**[00668]** Супернатанты, собранные в эксперименте по цитотоксичности *in vitro*, описанном выше, анализировали с использованием набора Human Proinflammatory Panel I tissue culture kit (Meso Scale Discovery). Супернатанты размораживали на жидком льду, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут при 4 °C, а затем помещали на лед. Планшеты для анализа MULT-SPOT были предварительно промыты в соответствии с протоколом производителя. Стандартную кривую строили путем последовательного разведения входящих в комплект калибраторов в разбавителе 1

MSD. Образцы стандартных и тестовых антител (25 мкл/лунка) добавляли в предварительно промытые планшеты. Последующие инкубации и промывки проводили в соответствии с протоколом производителя. Планшеты для анализа считывали на SECTOR Imager 6000. Концентрации ИФНγ определяли количественно для каждого оцениваемого биспецифического антитела к PSMAxCD3. На **ФИГ. 9** представлено функциональное высвобождение цитокина Т-клетками, активированными антителами к PSMAxCD3.

## ПРИМЕР 7.8. ОПОСРЕДОВАННОЕ Т-КЛЕТКАМИ УНИЧТОЖЕНИЕ ДЛЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К PSMAxCD3 НА КЛЕТКАХ PSMA+ ПОСРЕДСТВОМ XCELLIGENCE

**[00669]** Выбранные биспецифические антитела к PSMAxCD3 оценивали на их способность опосредовать опосредованное Т-клетками уничтожение раковых клеток предстательной железы C4-2B. C4-2B, линию раковых клеток предстательной железы, экспрессирующую ~ 150 000 PSMA/клетка, использовали с соотношением эффектора к мишени (E : T) 3 : 1, с использованием трех доноров пан-Т-клеток. В день 0 эксперимента планшеты xCelligence бланкировали 50 мкл среды для выращивания. Затем на планшеты высевали 20 000 C4-2B (50 мкл из $0,4 \times 10^6$ клеток/мл) на лунку. Затем эти планшеты инкубировали в течение ночи на устройстве xCelligence. В день 1 эксперимента использовали три донора пан-Т-клеток для получения соотношения E : T посредством добавления 50 мкл из $1,2 \times 10^6$ клеток/мл (60 000 клеток). Затем в соответствующие лунки каждого планшета добавляли 50 мкл соответствующих биспецифических антител. CD3xnull применяли в качестве контроля. Только лунки опухоль/мишень были назначены для применения при нормализации при расчете процента цитолиза. Конечные концентрации антител составляли 50 нМ, 10 нМ, 2 нМ, 0,4 нМ, 80 пМ и 0 нМ. Затем планшеты помещали в устройство XCELLIGENCE и регистрировали импеданс каждые 15 минут в течение 120 часов. Процентное значение цитолиза рассчитывали на программном обеспечении RTCA с использованием уравнения % цитолиза = [1 - (NCI) / (AvgNCIR)] × 100, где NCI представляет собой средний клеточный индекс лунки, а AvgNCIR представляет собой средний клеточный индекс опухоли только в эталонных лунках. В **таблице 35** обобщен результат цитолиза для каждой биспецифической молекулы к PSMAxCD3 через продолжительное время.

**Таблица 35. Сводные данные о % цитолиза во временной точке 120 часов для всех четырех биспецифических антител для трех доноров пан-Т-клеток при каждой концентрации дозы**

| ID донора | Название | 50 нМ | 10 нМ | 2 нМ | 0,4 нМ | 80 пМ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| № 1 | PS3B1352 | 100% | 100% | 100% | 100% | 77% |
| | PS3B1353 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | PS3B1356 | 100% | 100% | 100% | 100% | 0% |
| | PS3B1357 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| № 2 | PS3B1352 | 100% | 100% | 100% | 100% | 0% |
| | PS3B1353 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | PS3B1356 | 100% | 100% | 100% | 24% | 0% |
| | PS3B1357 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| № 3 | PS3B1352 | 100% | 100% | 100% | 100% | 9% |
| | PS3B1353 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| | PS3B1356 | 100% | 100% | 100% | 100% | 0% |
| | PS3B1357 | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

* * * * *

**[00670]** Специалистам в данной области будет понятно, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемых настоящим описанием.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Изолированное антитело, которое связывается с простатспецифическим мембранным антигеном (PSMA), содержащее:

(25) (i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую определяющую комплементарность область 1 (CDR1) VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32;

(26) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66;

(27) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(28) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(29) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(30) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(31) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(32) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(33) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(34) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(35) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372;

(36) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406;

(37) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(38) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(39) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(40) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542;

(41) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576;

(42) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(43) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(44) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678;

(45) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(46) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746;

(47) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780; или

(48) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814.

2. Изолированное антитело по п. 1, в котором аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с
(i) системой нумерации по Кабату;
(ii) системой нумерации по Чотиа;
(iii) системой нумерации AbM;
(iv) системой нумерации Contact;
(v) системой нумерации IMGT или их комбинацией.

3. Изолированное антитело по п. 1 или п. 2, дополнительно содержащее VH, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31, 99, 167, 235, 303, 371, 405, 439, 473, 507, 541, 575, 643, 677, 711, 779 или 813, и VL, имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 32, 66, 100, 134, 236, 270, 372, 406, 474, 508, 542, 576, 678, 746, 780 или 814.

4. Изолированное антитело по любому из пп. 1–3, дополнительно содержащее тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33, 101, 169, 237, 305, 373, 407 или 441, и легкую цепь (LC), имеющую

аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

5. Изолированное антитело, которое связывает PSMA, содержащее

a. (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

b. (ii) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 205, 206 и 411 соответственно, и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 242, 209 и 244 соответственно;

c. (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270; или

d. (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272.

6. Изолированное антитело по любому из пп. 1–5, которое представляет собой гуманизированное антитело.

7. Изолированное антитело по любому из пп. 1–6, которое представляет собой человеческое антитело.

8. Изолированное антитело по любому из пп. 1–7, в котором связывающий домен, который связывается с PSMA, представляет собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, $F(ab')_2$, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

9. Изолированное антитело по любому из пп. 1–8, которое представляет собой антитело IgG.

10. Изолированное антитело по п. 9, в котором антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

11. Изолированное антитело по любому из пп. 1–10, содержащее легкую каппа-цепь.

12. Изолированное антитело из пп. 1–10, содержащее легкую лямбда-цепь.

13. Изолированное антитело по любому из пп. 1–12, которое представляет собой моноклональное антитело.

14. Изолированное антитело по любому из пп. 1–13, связывающее антиген PSMA.

15. Изолированное антитело по любому из пп. 1–14, связывающее эпитоп PSMA.

16. Изолированное антитело по любому из пп. 1–15, специфически связывающееся с PSMA.

17. Изолированное антитело по любому из пп. 1–16, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для антигена PSMA.

18. Изолированное антитело по любому из пп. 1–16, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL образуют сайт связывания для эпитопа PSMA.

19. Изолированное антитело по любому из пп. 1–18, в котором PSMA находится на поверхности клетки.

20. Изолированное антитело по п. 19, причем клетка представляет собой клетку предстательной железы.

21. Изолированное антитело п. 19, причем клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы.

22. Изолированное антитело по п. 19, причем клетка представляет собой клетку почки.

23. Изолированное антитело по п. 19, причем клетка представляет собой раковую клетку почки.

24. Изолированное антитело по п. 23, причем рак почки представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

25. Изолированное антитело по любому из пп. 1–24, которое является мультивалентным.

26. Изолированное антитело по п. 25, способное связывать по меньшей мере три антигена.

27. Изолированное антитело по п. 25, способное связывать по меньшей мере четыре антигена.

28. Изолированное антитело по п. 25, способное связывать по меньшей мере пять антигенов.

29. Изолированное антитело по любому из пп. 1–28, которое представляет собой мультиспецифическое антитело.

30. Изолированное антитело по п. 29, которое представляет собой биспецифическое антитело.

31. Изолированное антитело по п. 29, которое представляет собой триспецифическое антитело.

32. Изолированное антитело по п. 29, которое представляет собой квадроспецифическое антитело.

33. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 1–32.

34. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 33.

35. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 34.

36. Набор, содержащий вектор по п. 34 и упаковку для него.

37. Набор, содержащий антитело по любому из пп. 1–32 и упаковку для него.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1–32 и фармацевтически приемлемый носитель.

39. Способ получения фармацевтической композиции по п. 38, включающий объединение антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

40. Изолированное мультиспецифическое антитело, содержащее:

(a) первый связывающий домен, который связывается с PSMA, причем первый связывающий домен содержит:

(25) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 32;

(26) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 31; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 66;

(27) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(28) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(29) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(30) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 167; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 134;

(31) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(32) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 235; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(33) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 236;

(34) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 303; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(35) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 371; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 372;

(36) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 405; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 406;

(37) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270;

(38) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 473; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(39) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 507; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(40) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 541; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 542;

(41) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 575; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 576;

(42) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 99; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 100;

(43) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 643; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 508;

(44) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 677; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 678;

(45) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 711; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 474;

(46) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 745; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 746;

(47) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 779; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL,

имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 780; или

(48) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 813; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, причем VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 814; и

(b) второй связывающий домен, который связывается с кластером дифференциации 3 (CD3), при этом второй связывающий домен содержит:

(7) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1505; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1464;

(8) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 915; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 916;

(9) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 983; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и

CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 984;

(10) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1463; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1464;

(11) (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, причем VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 847; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, при этом VL имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 848; или

(12) scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1524.

41. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 40, в котором аминокислотные последовательности CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL приведены в соответствии с
(i) системой нумерации по Кабату;
(ii) системой нумерации по Чотиа;
(iii) системой нумерации AbM;
(iv) системой нумерации Contact;
(v) системой нумерации IMGT или их комбинацией.

42. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 40 или п. 41, в котором первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33, 101, 169, 237,

305, 373, 407, 441, 1242, 1244, 1248, 1250, 1252, 1254, 1256, 1258, 1260, 1262, 1264, 1266, 1268 или 1270, и/или легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34, 68, 102, 136, 238, 272, 374 или 408.

43. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–42, в котором первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 1485–1500 или SEQ ID NO: 1526–1531.

44. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–43, в котором первый антигенсвязывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272.

45. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–44, в котором второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит тяжелую цепь (HC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 849, 883, 917, 951, 985, 1019, 1504, 1455, 1192, 1194, 1167, 1218 или 1238, и/или легкую цепь (LC), имеющую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 850, 918, 986, 1193, 1195 или 1219.

46. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–45, в котором второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, имеющий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1186, 1187, 1523 или 1524.

47. Изолированное биспецифическое антитело, содержащее первый связывающий домен, который связывает PSMA, и второй связывающий домен, который связывает CD3, причем

a. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH соответственно, при

этом VH имеет аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, имеющие аминокислотную последовательность CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL соответственно VL, имеющей аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270, а второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, из scFv, имеющего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1524;

b. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO: 205, 206, 411, 242, 209 и 244 соответственно, причем аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL, CDR3 VL из SEQ ID NO: 1467, 1468, 1506, 1470, 1471 и 1472 соответственно; при этом аминокислотные последовательности приведены в соответствии с системой нумерации по Кабату;

c. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) VH, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 439; и (ii) VL, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 270, и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит scFv из SEQ ID NO: 1524 соответственно; и/или

d. первый связывающий домен, который связывает PSMA, содержит (i) HC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 441; и (ii) LC2, имеющую аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 272 соответственно; и второй связывающий домен, который связывает CD3, содержит HC1 из SEQ ID NO: 1455.

48. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–47, которое представляет собой гуманизированное антитело.

49. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–48, которое представляет собой человеческое антитело.

50. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–49, в котором первый связывающий домен, второй связывающий домен и/или первый и второй представляют собой scFv, димер scFv, Fv, Fab, Fab, $F(ab')_2$, dsFv, sdAb, VHH или одноцепочечное антитело.

51. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–50, которое представляет собой антитело IgG.

52. Изолированное мультиспецифическое антитело по пп. 51, в котором антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

53. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–52, содержащее легкую каппа-цепь.

54. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–52, содержащее легкую лямбда-цепь.

55. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–54, которое представляет собой моноклональное антитело.

56. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–55, в котором первый связывающий домен связывает антиген PSMA.

57. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–55, в котором первый связывающий домен связывает эпитоп PSMA.

58. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–57, в котором первый связывающий домен специфически связывается с PSMA.

59. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–58, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для антигена PSMA.

60. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–58, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL первого связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа PSMA.

61. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–60, в котором второй связывающий домен связывает антиген CD3.

62. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–61, в котором второй связывающий домен связывает эпитоп CD3.

63. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–62, в котором второй связывающий домен специфически связывается с CD3.

64. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–63, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для антигена CD3.

65. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–63, в котором CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL второго связывающего домена образуют сайт связывания для эпитопа CD3.

66. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–65, в котором PSMA находится на поверхности клетки.

67. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 66, причем клетка представляет собой клетку предстательной железы.

68. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 66, причем клетка представляет собой раковую клетку предстательной железы.

69. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 66, причем клетка представляет собой клетку почки.

70. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 66, причем клетка представляет собой раковую клетку почки.

71. Изолированное мультиспецифическое антитело по п. 66, причем рак почки представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

72. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–71, которое представляет собой биспецифическое антитело.

73. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–71, которое представляет собой триспецифическое антитело.

74. Изолированное мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–71, которое представляет собой квадроспецифическое антитело.

75. Нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–74.

76. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 75.

77. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 76.

78. Набор, содержащий вектор по п. 76 и упаковку для него.

79. Набор, содержащий мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–74 и упаковку для него.

80. Фармацевтическая композиция, содержащая мультиспецифическое антитело по любому из пп. 40–74 и фармацевтически приемлемый носитель.

81. Способ получения фармацевтической композиции по п. 80, включающий объединение мультиспецифического антитела с фармацевтически приемлемым носителем для получения фармацевтической композиции.

82. Способ направления Т-клетки, экспрессирующей CD3, в клетку-мишень, экспрессирующую PSMA, включающий приведение Т-клетки в контакт с мультиспецифическим антителом по любому из пп. 40–74.

83. Способ по п. 82, в котором приведение в контакт направляет Т-клетку к клетке-мишени.

84. Способ ингибирования роста или пролиферации клетки-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий приведение клетки-мишени в контакт с мультиспецифическим антителом по любому из пп. 40–74.

85. Способ по п. 84, в котором приведение в контакт происходит в присутствии Т-клеток, экспрессирующих CD3.

86. Способ элиминации у субъекта клетки-мишени, экспрессирующей PSMA, включающий введение субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела по любому из пп. 40–74.

87. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется заболевание или расстройство предстательной железы.

88. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется воспаление предстательной железы.

89. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

90. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется рак предстательной железы.

91. Способ по п. 90, в котором у субъекта имеется метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

92. Способ по любому из пп. 86–91, в котором клетка-мишень экспрессирует PSMA на клеточной поверхности.

93. Способ по любому из пп. 86–91, в котором клетка-мишень представляет собой клетку предстательной железы.

94. Способ по любому из п. 86–91, котором клетка-мишень представляет собой раковую клетку предстательной железы.

95. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется заболевание или расстройство почек.

96. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется рак почки.

97. Способ по п. 86, в котором у субъекта имеется метастатическая почечноклеточная карцинома.

98. Способ по любому из пп. 86 или 95–97, в котором клетка-мишень экспрессирует PSMA на клеточной поверхности.

99. Способ по любому из пп. 86 или 95–97, в котором клетка-мишень представляет собой клетку почки.

100. Способ по любому из пп. 86 или 95–97, в котором клетка-мишень представляет собой раковую клетку почки.

101. Способ по любому из пп. 86 или 95–97, в котором клетка-мишень представляет собой клетку метастатической почечноклеточной карциномы.

102. Способ по любому из пп. 86–101, в котором субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.

103. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества мультиспецифического антитела по любому из пп. 40–74.

104. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство предстательной железы.

105. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой воспаление предстательной железы.

106. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы.

107. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство предстательной железы представляет собой рак предстательной железы.

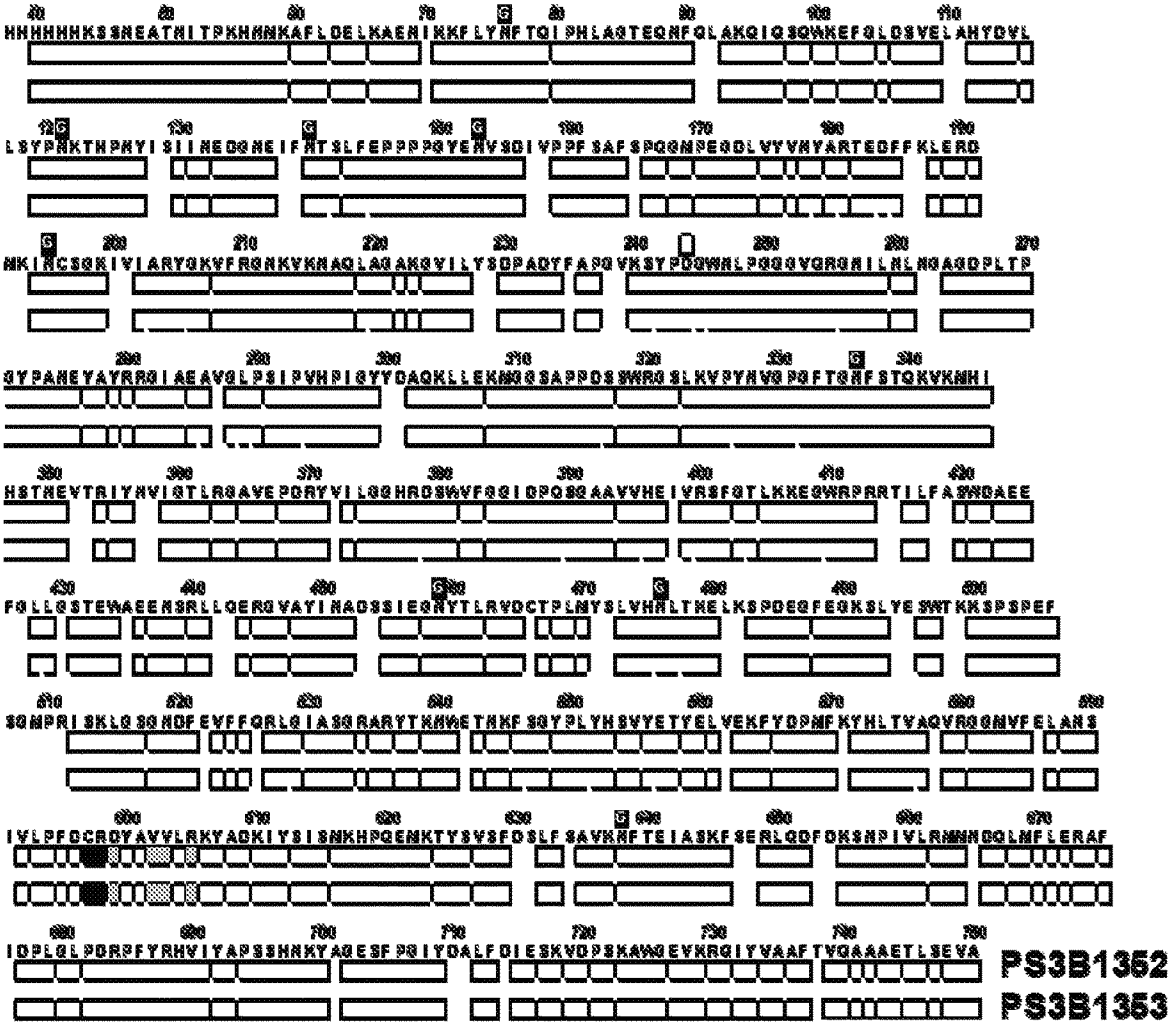
108. Способ по п. 107, в котором заболевание или расстройство представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

109. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство почек.

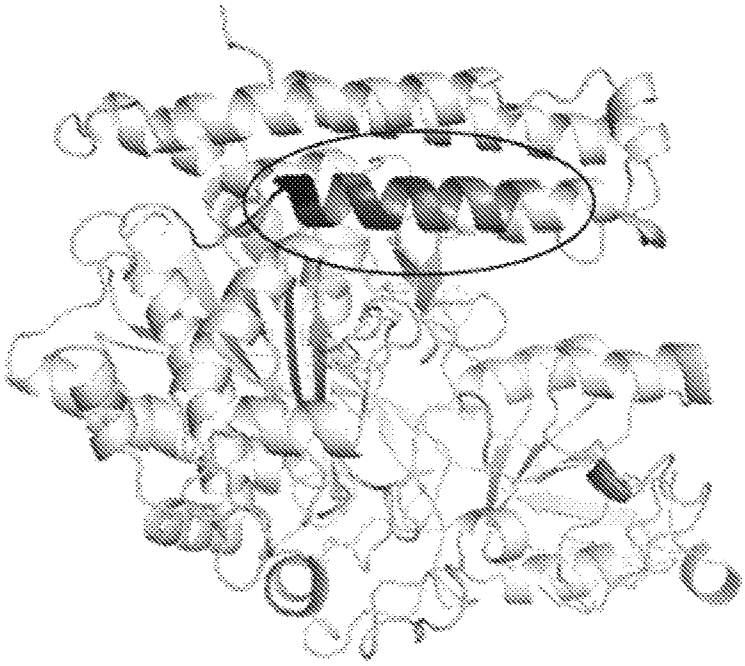
110. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство почек представляет собой рак почки.

111. Способ по п. 103, в котором заболевание или расстройство почек представляет собой метастатическую почечноклеточную карциному.

112. Способ по любому из пп. 103–111, в котором субъект представляет собой субъекта, нуждающегося в этом.



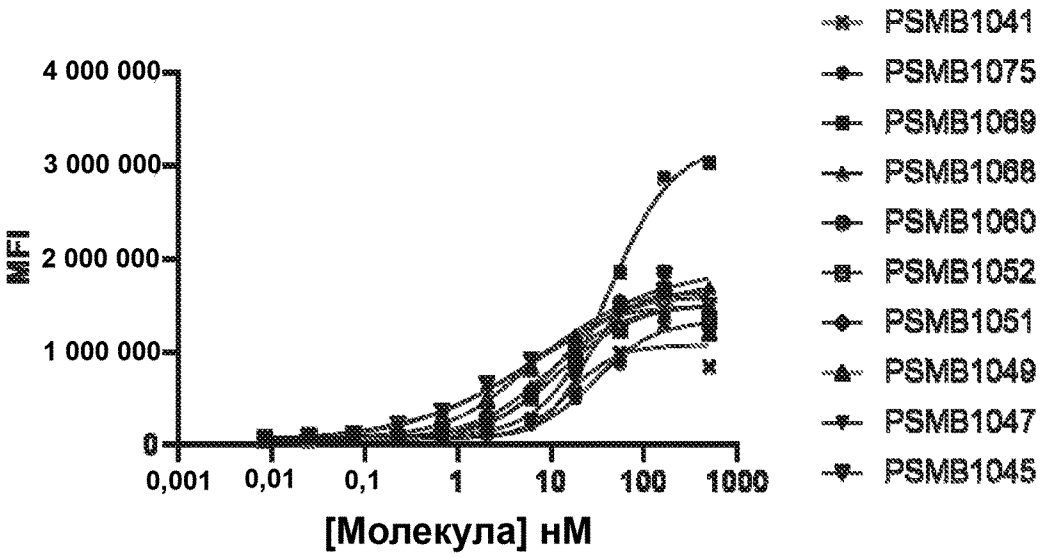

**ФИГ. 1**



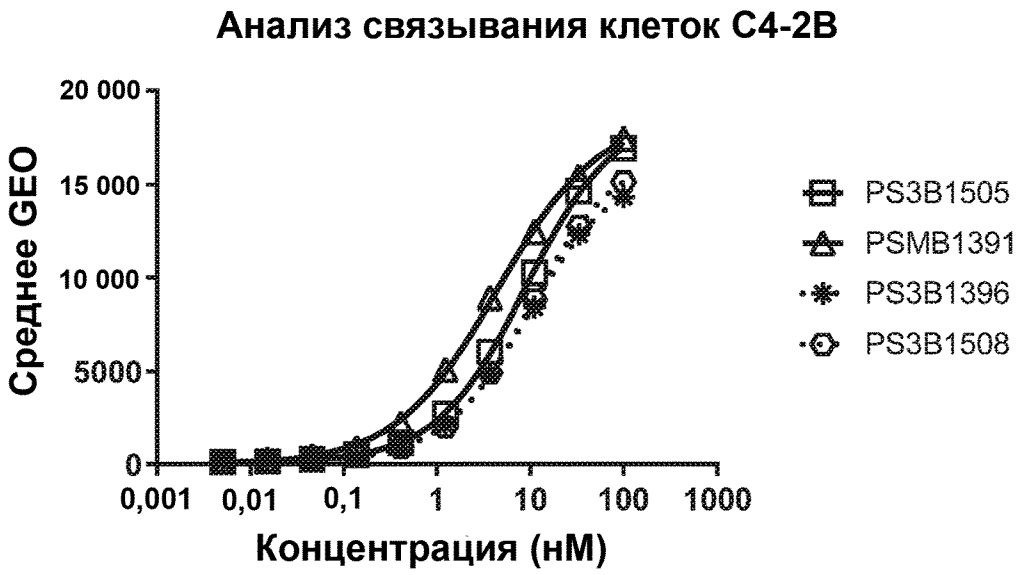
**ФИГ. 2**


Анализ связывания пан-Т-клеток
Среднее GEO
6000
4000
2000
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
Концентрация (нМ)
PS3B1505
PSMB1391
PS3B1396
PS3B1508
Изотип

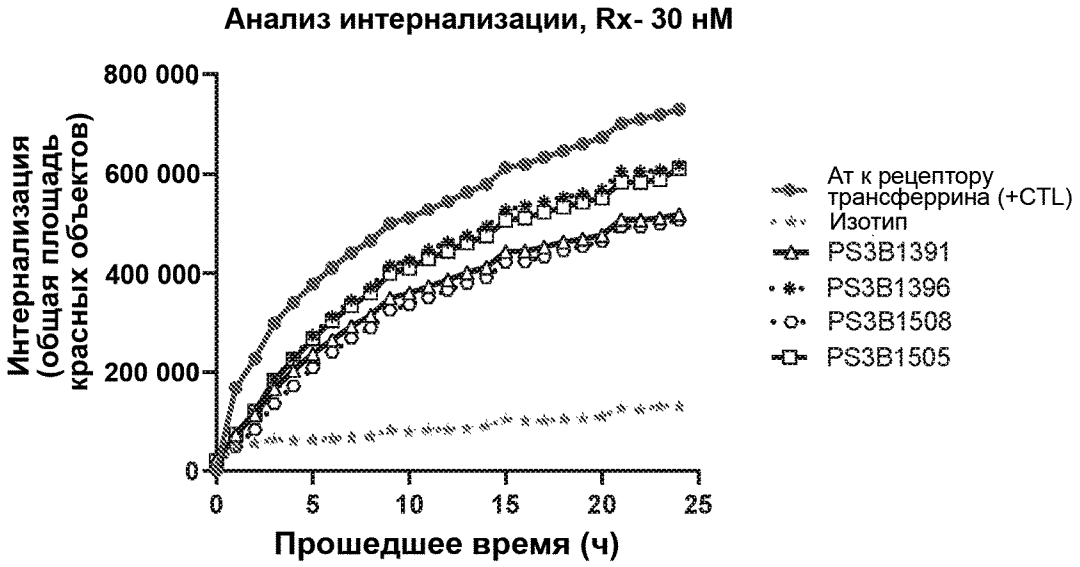
**ФИГ. 3**


4 000 000
3 000 000
2 000 000
1 000 000
0
MFI
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
[Молекула] нМ
PSMB1041
PSMB1075
PSMB1069
PSMB1068
PSMB1060
PSMB1052
PSMB1051
PSMB1049
PSMB1047
PSMB1045

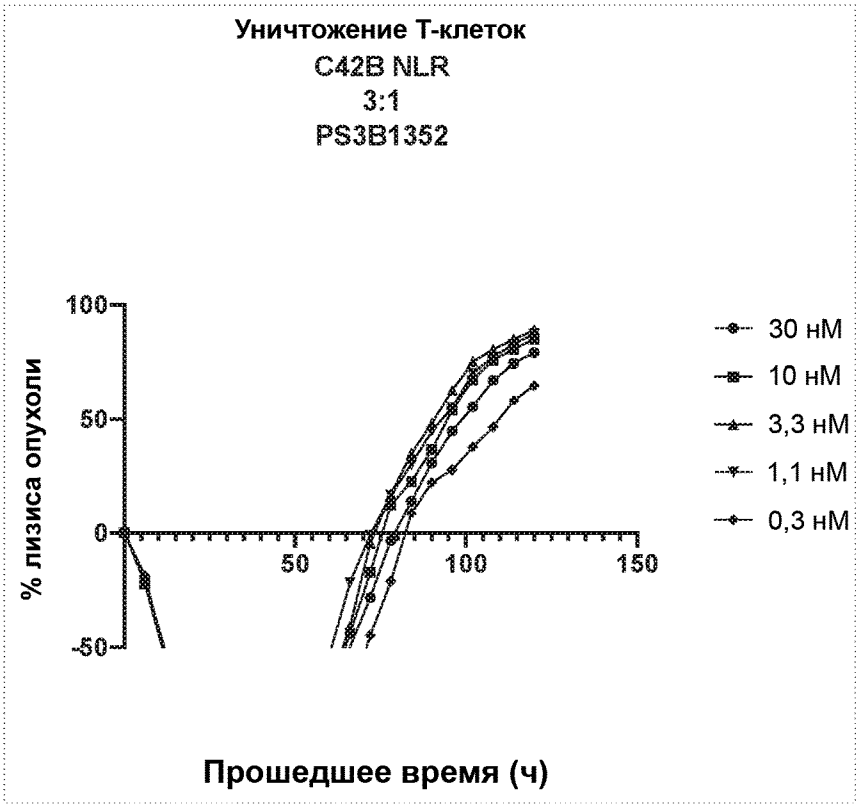
**ФИГ. 4**


Анализ связывания клеток C4-2B
Среднее GEO
20 000
15 000
10 000
5000
0
0,001
0,01
0,1
1
10
100
1000
Концентрация (нМ)
PS3B1505
PSMB1391
PS3B1396
PS3B1508

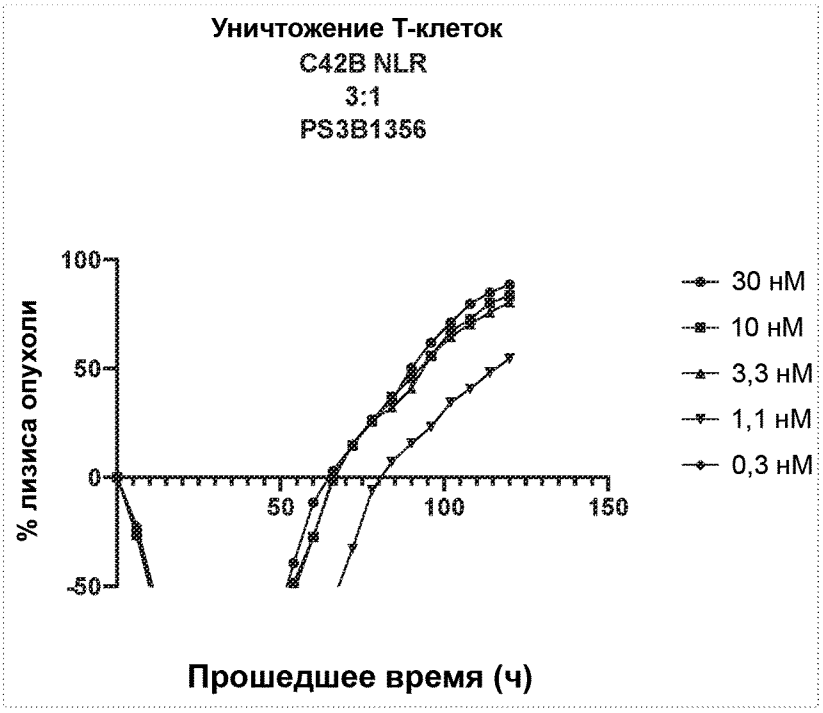
**ФИГ. 5**


Анализ интернализации, Rx- 30 нМ
Интернализация (общая площадь красных объектов)
800 000
600 000
400 000
200 000
0
0
5
10
15
20
25
Прошедшее время (ч)
Ат к рецептору трансферрина (+CTL)
Изотип
PS3B1391
PS3B1396
PS3B1508
PS3B1505

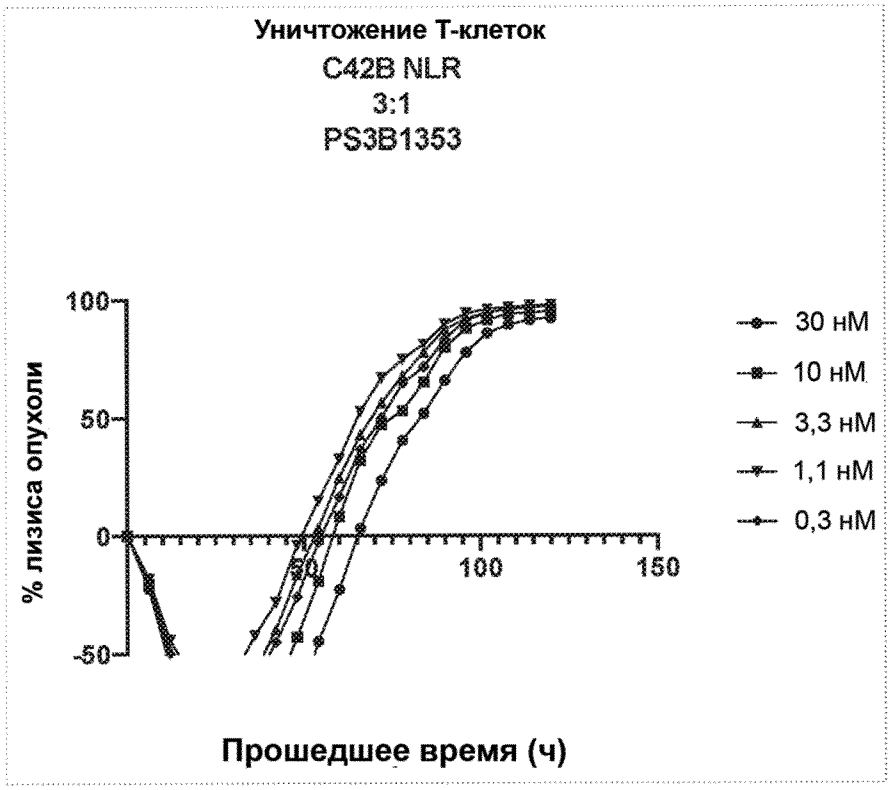
**ФИГ. 6**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1352
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ
Прошедшее время (ч)

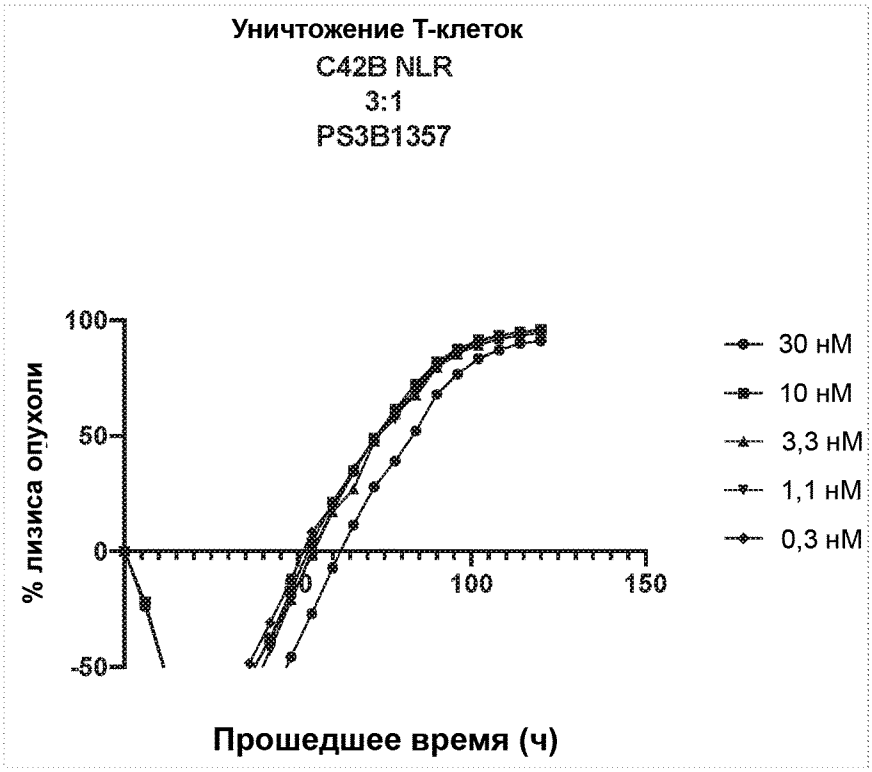
**ФИГ. 7А**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1356
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
Прошедшее время (ч)
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ

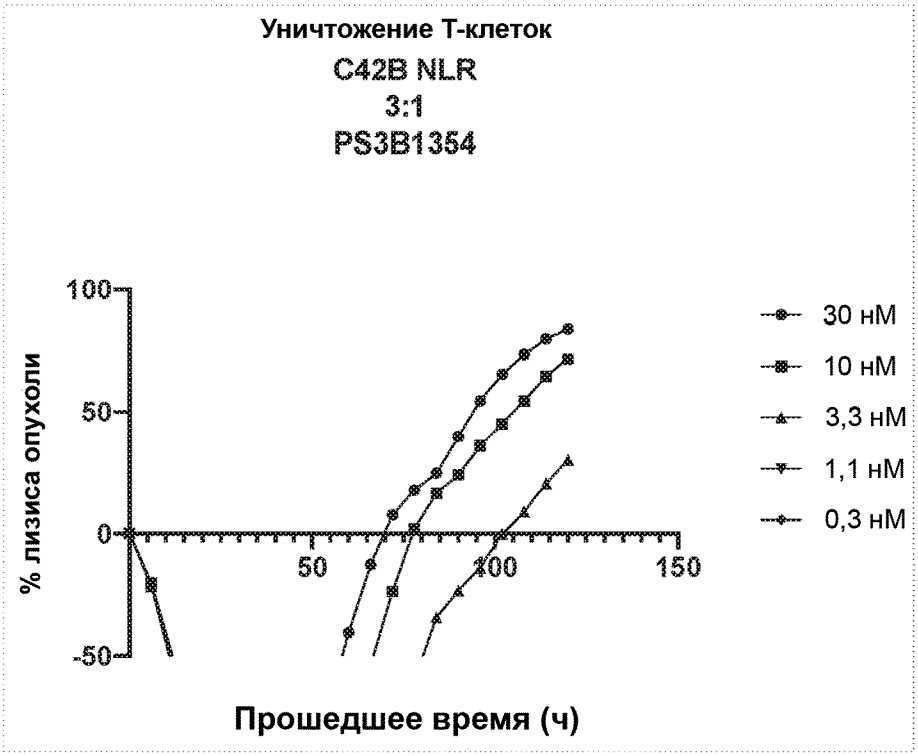
**ФИГ. 7Б**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1353
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ
Прошедшее время (ч)

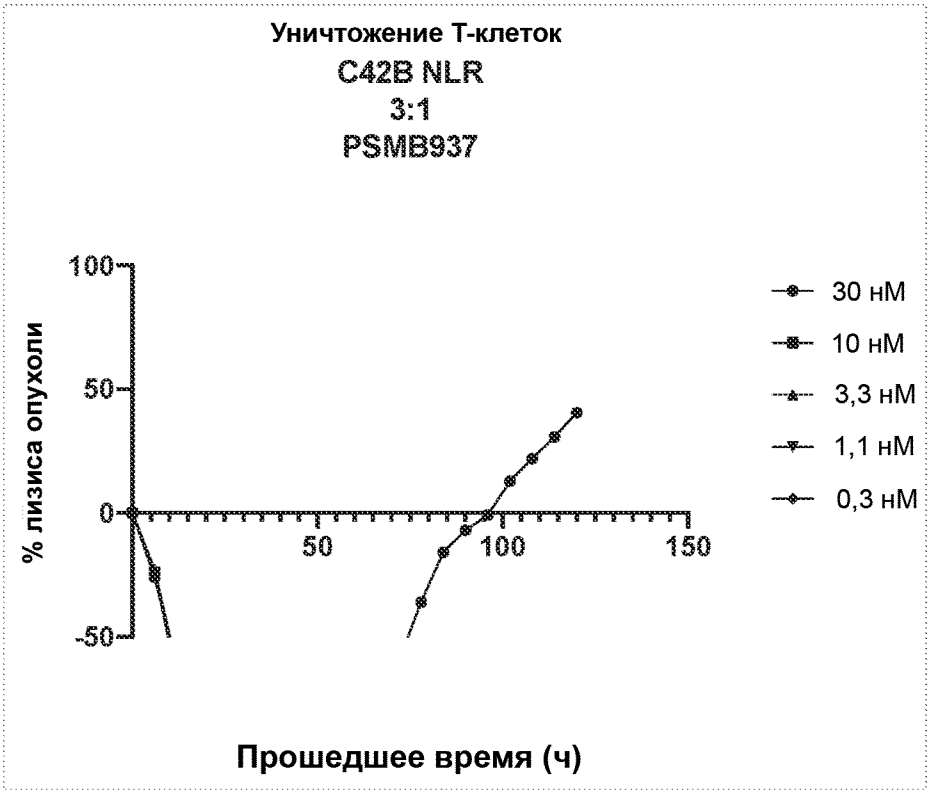
**ФИГ. 7B**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1357
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
100
150
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ
Прошедшее время (ч)

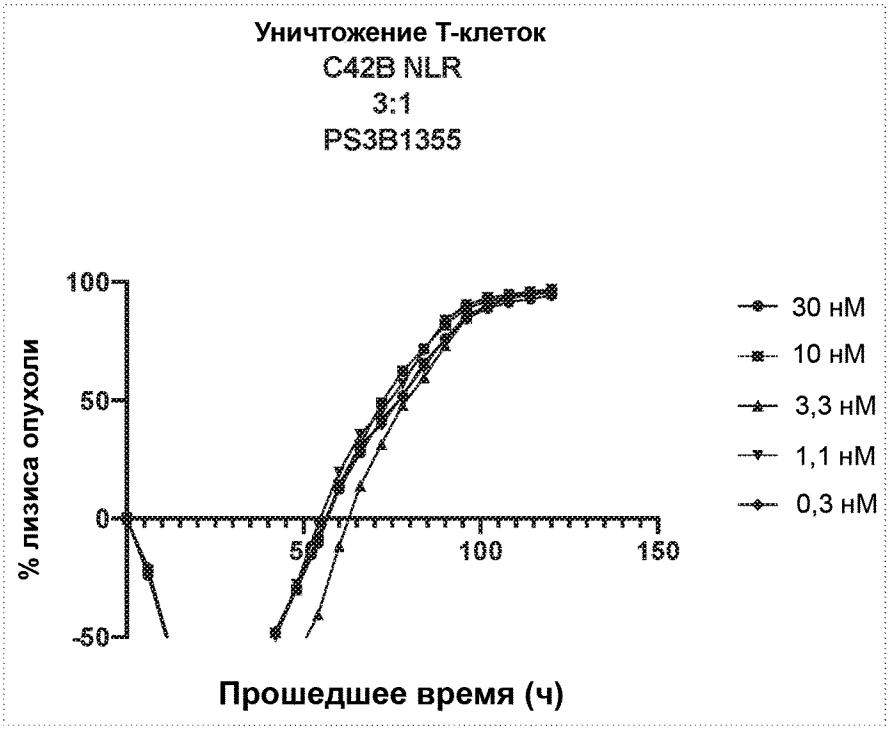
**ФИГ. 7Г**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1354
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
Прошедшее время (ч)
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ

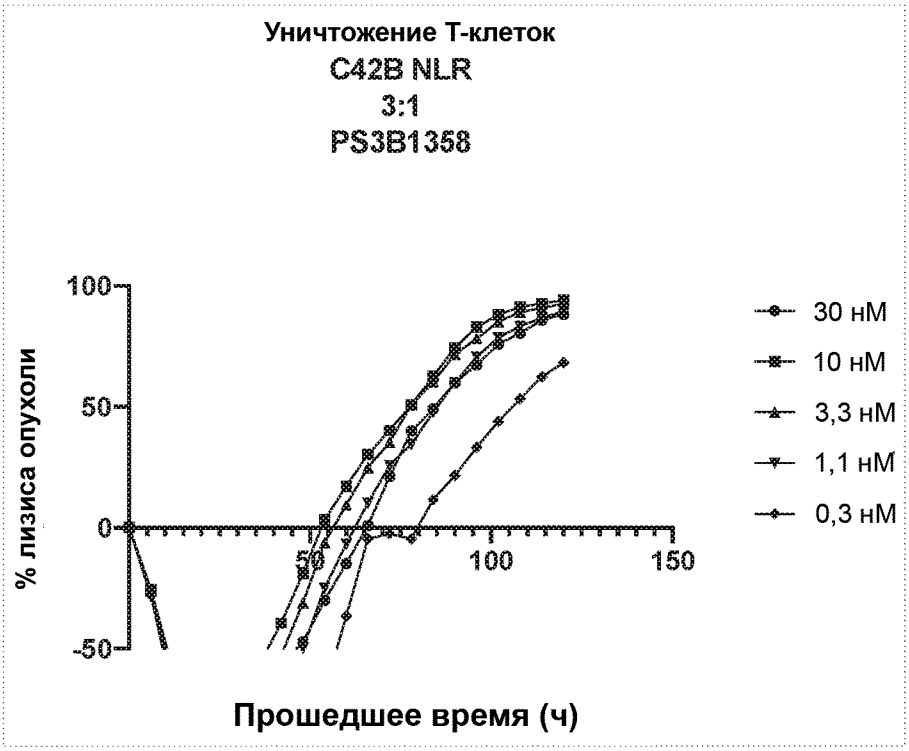
**ФИГ. 7Д**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PSMB937
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ
Прошедшее время (ч)

**ФИГ. 7E**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1355
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
Прошедшее время (ч)
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ

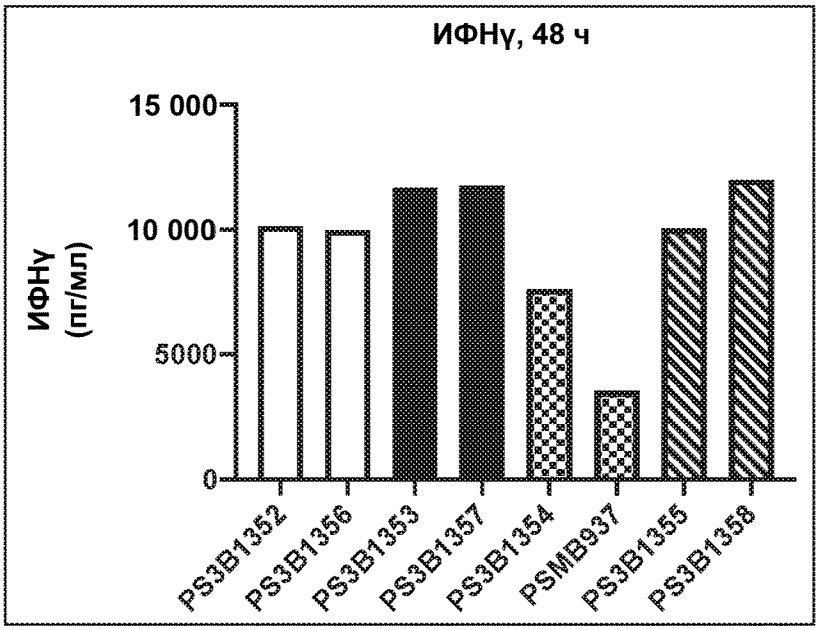
**ФИГ. 7Ж**


Уничтожение Т-клеток
C42B NLR
3:1
PS3B1358
% лизиса опухоли
100
50
0
-50
50
100
150
Прошедшее время (ч)
30 нМ
10 нМ
3,3 нМ
1,1 нМ
0,3 нМ

**ФИГ. 73**


Анализ уничтожения перенаправленными
Т-клетками, Rx- день 5
PMBC: клетки C4-2B (1E : 1T)
% лизиса опухоли
100
50
0
0,0001
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Концентрация (нМ)
PS3B1505
PSMB1391
PS3B1396
PS3B1508

**ФИГ. 8**


ИФНγ, 48 ч
ИФНγ (пг/мл)
15 000
10 000
5000
0
PS3B1352
PS3B1356
PS3B1353
PS3B1357
PS3B1354
PSMB937
PS3B1355
PS3B1358

**ФИГ. 9**