

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292400 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07(51) Int. Cl. A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.02.19

(54) FLT3-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/980,051

(72) Изобретатель:

(32) 2020.02.21

Веше Хольгер, Остин Ричард Дж. (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2021/018853

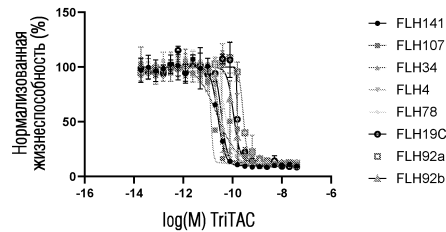
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2021/168303 2021.08.26

(71) Заявитель:

ХАРПУН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) В рамках настоящего изобретения предусматриваются FLT3-связывающие белки, фармацевтические композиции, содержащие такие белки или их фрагменты, а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные экспрессирующие векторы и клетки-хозяева для получения таких FLT3-связывающих белков. Также описаны применения раскрытых FLT3-связывающих белков для предупреждения и/или лечения заболеваний, состояний и нарушений.



A1

202292400

202292400

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 575553EA/019

FLT3-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/980051, поданной 21 февраля 2020 года, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит список последовательностей, который предоставлен в электронной форме в формате ASCII и включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 19 февраля 2021 года, названа 47517-744_601_SL.txt и имеет размер 532727 байт.

ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[0003] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в той же степени, как если бы было конкретно и индивидуально указано, что индивидуальная публикация, патент или патентная заявка включены в качестве ссылок.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3) представляет собой трансмембранный белок типа I, который играет важнейшую роль в нормальном гемопоэзе и физиологически экспрессируется на нормальных гемопоэтических стволовых клетках (HSC), а также лимфоидных, миелоидных и гранулоцитарных/макрофагальных клетках-предшественниках у человека, и полагают, что она играет важную роль в раннем гемопоэзе. В зрелых кроветворных клетках экспрессия FLT3 была описана для подгрупп дендритных клеток и натуральных киллеров. Вследствие ее важной роли в регуляции выживания, пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток (B- и T-клетки), aberrантная активность FLT3 вовлечена в развитие и прогрессирование злокачественных опухолей гемопоэтической системы. Например, внутренние tandemные дубликации FLT3 являются наиболее распространенными мутациями, ассоциированными с острым миелогенным лейкозом (AML). FLT3 также присутствует на злокачественных бластах при AML, являясь мишенью для антительной и клеточной иммунотерапии. По сути, существует необходимость в способах терапии, например, антителах, которые могут специфически нацеливаться на клетки, которые сверхэкспрессируют FLT3, и разрушать их. Кроме того, существует необходимость в большем выборе возможностей лечения, который позволит врачам выбрать терапевтическое средство с наилучшим профилем побочных эффектов для индивидуального пациента. Настоящее изобретение относится к новым полипептидам и белковым терапевтическим средствам, пригодным в способах лечения, в частности, для лечения состояний, ассоциированных с аномальной экспрессией FLT3.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Один из вариантов осуществления относится к FLT3-связывающему домену, содержащему по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по п.1 содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 77, 109 и 155;

SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 81, 112 и 155;

SEQ ID No: 77, 113 и 157;

SEQ ID No: 82, 110 и 156;

SEQ ID No: 77, 114 и 158;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 83, 115 и 155;

SEQ ID No: 84, 111 и 155;

SEQ ID No: 79, 116 и 156;

SEQ ID No: 85, 111 и 155;

SEQ ID No: 86, 110 и 156;

SEQ ID No: 87, 110 и 156;

SEQ ID No: 88, 117 и 159;

SEQ ID No: 88, 118 и 160;

SEQ ID No: 88, 119 и 161;

SEQ ID No: 88, 120 и 162;

SEQ ID No: 88, 121 и 163;

SEQ ID No: 88, 122 и 164;

SEQ ID No: 88, 121 и 165;

SEQ ID No: 88, 121 и 166;

SEQ ID No: 88, 122 и 167;

SEQ ID No: 88, 122 и 168;

SEQ ID No: 88, 121 и 169;
SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;
SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;
SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;
SEQ ID No: 92, 152 и 195;
SEQ ID No: 93, 153 и 195;
SEQ ID No: 91, 154 и 195;
SEQ ID No: 89, 393 и 173; и
SEQ ID No: 89, 394 и 173.

[0006] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 89, 393 и 173;

SEQ ID No: 89, 394 и 173;

SEQ ID No: 100, 151 и 186; и

SEQ ID No: 91, 149 и 195.

[0007] В некоторых вариантах осуществления связывающий домен дополнительно содержит каркасную область 1, каркасную область 2, каркасную область 3 и каркасную область 4, где каркасная область 1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 273-301, каркасная область 2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 302-322, 395 и 406-407, каркасная область 3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 323-365 и 396, и каркасная область 4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 366-371. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 1-76 и 389-390. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 70% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71-76 и 389-390. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит FLT3-связывающий домен, который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одно из: моноклонального антитела (mAb), биспецифического антитела, триспецифического антитела, одновалентного антитела, мультивалентного антитела, hclgG, Fv, Fd, Fab, F(ab')₂, F(ab'), Fab2, Fab3, scFab, scFv, scFvFc, scFv-zipper, ди-scFv, tandemного scFv, sdFv, sdAb, VH-домена, VL-домена, VHH-домена, полуантитела, диантитела, одноцепочечного диантитела, tandemного диантитела, tandemного ди-scFv или tandemного три-scFv. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает по меньшей мере одно из: моноклонального антитела (mAb), биспецифического антитела, мультиспецифического антитела, одновалентного антитела, мультивалентного антитела, hclgG, Fv, Fd, Fab, F(ab')₂, F(ab'), Fab2, Fab3, scFab, scFv, scFvFc, scFv-zipper, ди-scFv, tandemного scFv, полуантитела, диантитела, одноцепочечного диантитела, tandemного диантитела, tandemного ди-scFv или tandemного три-scFv. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

включает биспецифическое антитело.

[0008] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен включает биспецифическое антитело, которое содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3) и (ii) CD3-связывающий домен. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит CD3, включая CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления анти-FLT3 домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3); (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3); и (iii) альбумин-связывающий домен (анти-ALB). В некоторых вариантах осуществления CD3 включает CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления альбумин включает сывороточный альбумин. В некоторых вариантах осуществления сывороточный альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен (анти-FLT3), CD3-связывающий домен (анти-CD3) и альбумин-связывающий домен (анти-ALB) имеют по меньшей мере один из следующих форматов, от N-конца к C-концу:

анти-ALB: анти-FLT3: анти-CD3;
 анти-CD3: анти-FLT3: анти-ALB;
 анти-FLT3: анти-CD3: анти-ALB;
 анти-ALB: анти-CD3: анти-FLT3;
 анти-FLT3: анти-ALB: анти-CD3; и
 анти-CD3: анти-ALB: анти-FLT3.

[0009] В некоторых вариантах осуществления анти-FLT3 домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен связывается с FLT3 человека и FLT3 яванского макака.

[0010] Один из вариантов осуществления относится к FLT3-связывающему домену, который имеет полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) от по меньшей мере приблизительно 0,5 пМ до приблизительно 6000 пМ в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности, где анализ определяет EC_{50} FLT3-связывающего домена при опосредуемом Т-клетками уничтожении FLT3-экспрессирующих клеток. В некоторых вариантах осуществления FLT3-экспрессирующие клетки представляют собой лейкозные

клетки. В некоторых вариантах осуществления лейкозные клетки представляют собой клетки клеточной линии, где клеточная линия представляет собой MV-4-11, EOL1, THP1, MOLM3 или HL60. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393 и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393 и 394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195.

[0011] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 91, 149 и 195;

SEQ ID No: 91, 150 и 195;

SEQ ID No: 100, 151 и 186;

SEQ ID No: 92, 152 и 195;

SEQ ID No: 93, 153 и 195;

SEQ ID No: 91, 154 и 195;

SEQ ID No: 89, 393 и 173; и

SEQ ID No: 89, 394 и 173.

[0012] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 70% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71-76 и 389-390.

В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью мультиспецифического антитела. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3); (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3) и (iii) альбумин-связывающий домен (анти-ALB). В некоторых вариантах осуществления CD3 включает CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления альбумин включает сывороточный альбумин. В некоторых вариантах осуществления сывороточный альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен (анти-FLT3), CD3-связывающий домен (анти-CD3) и альбумин-связывающий домен

(анти-ALB) имеют по меньшей мере один из следующих форматов, от N-конца к С-концу:

анти-ALB: анти-FLT3: анти-CD3;
 анти-CD3: анти-FLT3: анти-ALB;
 анти-FLT3: анти-CD3: анти-ALB;
 анти-ALB: анти-CD3: анти-FLT3;
 анти-FLT3: анти-ALB: анти-CD3; и
 анти-CD3: анти-ALB: анти-FLT3.

[0013] В некоторых вариантах осуществления анти-FLT3 домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен связывается с FLT3 человека, FLT3 яванского макака, или с обоими из них.

[0014] Один из вариантов осуществления относится к FLT3-связывающему домену, который связывается с FLT3 человека и с FLT3 яванского макака с идентичной аффинностью или аффинностью, которая отличается вплоть до 58 раз.

Один из вариантов осуществления относится нацеленному на FLT3 триспецифическому белку, содержащему

- (A) первый домен, который связывает CD3 человека;
- (B) второй домен, который связывает белок сывороточный альбумин человека; и
- (C) третий домен, который связывает FLT3 человека или FLT3 яванского макака,

где домены соединены в соответствии с любой из следующих ориентаций от N-конца к С-концу: H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH, H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH, H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH, H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH, H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH или H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH, или через линкеры L1 и L2, от N-конца к С-концу: H₂N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH, H₂N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH, H₂N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH, H₂N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH, H₂N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH или H₂N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH.

[0015] В некоторых вариантах осуществления первый домен представляет собой scFv, который содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, и легкую цепь, содержащую CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC, где CDR1 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 397; CDR2 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 398; CDR3 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность,

содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 399; CDR1 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 400; CDR2 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 401; и CDR3 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 402 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 402.

[0016] В некоторых вариантах осуществления первый домен представляет собой scFv, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373. В некоторых вариантах осуществления второй домен представляет собой sdAb, которое содержит CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 403; CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 404 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 404; и CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 405.

[0017] В некоторых вариантах осуществления второй домен представляет собой sdAb, которое содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372.

В некоторых вариантах осуществления третий домен представляет собой sdAb, содержащее по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195.

[0018] В некоторых вариантах осуществления третий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

- SEQ ID No: 77, 109 и 155;

- SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;
SEQ ID No: 80, 111 и 155;
SEQ ID No: 81, 112 и 155;
SEQ ID No: 77, 113 и 157;
SEQ ID No: 82, 110 и 156;
SEQ ID No: 77, 114 и 158;
SEQ ID No: 80, 111 и 155;
SEQ ID No: 83, 115 и 155;
SEQ ID No: 84, 111 и 155;
SEQ ID No: 79, 116 и 156;
SEQ ID No: 85, 111 и 155;
SEQ ID No: 86, 110 и 156;
SEQ ID No: 87, 110 и 156;
SEQ ID No: 88, 117 и 159;
SEQ ID No: 88, 118 и 160;
SEQ ID No: 88, 119 и 161;
SEQ ID No: 88, 120 и 162;
SEQ ID No: 88, 121 и 163;
SEQ ID No: 88, 122 и 164;
SEQ ID No: 88, 121 и 165;
SEQ ID No: 88, 121 и 166;
SEQ ID No: 88, 122 и 167;
SEQ ID No: 88, 122 и 168;
SEQ ID No: 88, 121 и 169;
SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;

SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;
SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;
SEQ ID No: 92, 152 и 195;
SEQ ID No: 93, 153 и 195;
SEQ ID No: 91, 154 и 195;
SEQ ID No: 89, 393 и 173; и
SEQ ID No: 89, 394 и 173.

[0019] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на FLT3 триспецифический белок содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 196-272 и 391-392, или последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 196-272 и 391-392. Один из вариантов осуществления относится к нацеливающему на FLT3 активному в зависимости от условий связывающему белку, содержащему связывающую часть, которая содержит петлю не CDR, расщепляемый линкер, FLT3-связывающий домен и CD3-связывающий домен, где петля не CDR способна связываться с FLT3-связывающим доменом и где связывающая часть способна маскировать связывание FLT3-связывающего домена с его мишенью.

[0020] В некоторых вариантах осуществления CD3-связывающий домен представляет собой scFv, который содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, и легкую цепь, содержащую CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC, где CDR1 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 397; CDR2 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в

последовательности SEQ ID NO: 398; CDR3 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 399; CDR1 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 400; CDR2 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 401; и CDR3 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 402 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 402.

[0021] В некоторых вариантах осуществления CD3-связывающий домен представляет собой scFv, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373.

В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой sdAb, содержащее по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195.

[0022] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 77, 109 и 155;

SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 81, 112 и 155;

SEQ ID No: 77, 113 и 157;

SEQ ID No: 82, 110 и 156;

SEQ ID No: 77, 114 и 158;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 83, 115 и 155;

SEQ ID No: 84, 111 и 155;
SEQ ID No: 79, 116 и 156;
SEQ ID No: 85, 111 и 155;
SEQ ID No: 86, 110 и 156;
SEQ ID No: 87, 110 и 156;
SEQ ID No: 88, 117 и 159;
SEQ ID No: 88, 118 и 160;
SEQ ID No: 88, 119 и 161;
SEQ ID No: 88, 120 и 162;
SEQ ID No: 88, 121 и 163;
SEQ ID No: 88, 122 и 164;
SEQ ID No: 88, 121 и 165;
SEQ ID No: 88, 121 и 166;
SEQ ID No: 88, 122 и 167;
SEQ ID No: 88, 122 и 168;
SEQ ID No: 88, 121 и 169;
SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;
SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;

SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;
SEQ ID No: 92, 152 и 195;
SEQ ID No: 93, 153 и 195;
SEQ ID No: 91, 154 и 195;
SEQ ID No: 89, 393 и 173; и
SEQ ID No: 89, 394 и 173.

[0023] Один из вариантов осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей FLT3-связывающий домен согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Один из вариантов осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей нацеленный на FLT3 триспецифический белок согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0024] Один из вариантов осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0025] Один из вариантов осуществления относится к способу получения FLT3-связывающего домена согласно настоящему изобретению, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую FLT3-связывающий домен согласно настоящему изобретению, в условиях, позволяющих экспрессию FLT3-связывающего домена, и выделение и очистку полученного белка из культуры.

[0026] Один из вариантов осуществления относится к способу получения нацеленного на FLT3 триспецифического белка согласно настоящему изобретению, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеленный на FLT3 триспецифический белок согласно настоящему изобретению, в условиях, позволяющих экспрессию нацеленного на FLT3 триспецифического белка, и выделение и очистку продуцированного белка из культуры. Один из вариантов осуществления относится к способу получения нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка согласно настоящему

изобретению, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок согласно настоящему изобретению в условиях, позволяющих экспрессию нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка, и выделение и очистку продуцированного белка из культуры.

[0027] Один из вариантов осуществления относится к способу лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающему введение FLT3-связывающего домена согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом. Один из вариантов осуществления относится к способу лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающему введение нацеленного на FLT3 триспецифического белка согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом. Один из вариантов осуществления относится к способу лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающему введение нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления индивидуумом является человек. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение средства в комбинации с FLT3-связывающим доменом согласно настоящему изобретению, нацеленным на FLT3 триспецифическим белком согласно настоящему изобретению, нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления опухолевое заболевание включает гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль включает острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром или хронический миеломоноцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления опухолевое заболевание выбрано из группы, состоящей из острого лейкоза (ALL), острого миелогенного лейкоза (AML), миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического миеломоноцитарного лейкоза, недифференцированного AML (M0), миелобластного лейкоза (M1), миелобластного лейкоза (M2; с созреванием клеток), промиелоцитарного лейкоза (M3 или вариант M3 [M3V]), миеломоноцитарного лейкоза (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]), моноцитарного лейкоза (M5), эритролейкоза (M6), мегакариобластного лейкоза (M7), изолированной гранулоцитарной саркомы и хлоромы; лимфом, таких как лимфома Ходжкина (HL), неходжкинская лимфома (NEIL), В-клеточные лимфомы, Т-клеточные

лимфомы, лимфоплазмоцитозная лимфома, моноцитозная В-клеточная лимфома, лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), анапластическая (например, Ki 1+) крупноклеточная лимфома, взрослая Т-клеточная лимфома/лейкоз, лимфома из клеток мантийной зоны, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиоцентрическая лимфома, кишечная Т-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, Т-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (T-Lbly/T-ALL), периферическая Т-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, истинная гистиоцитарная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная эффузионная лимфома, лимфобластная лимфома (LBL), гемопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, острый лимфобластный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома (DHL), лимфома лимфатической ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-клеточная лимфома кожи (CTLC) (также называемая фунгоидным микозом или синдромом Сезари), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфоматоидный гранулематоз, богатая Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ножной тип), EBV-положительная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома пожилых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, ассоциированная с воспалением, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, ALK-положительная крупноклеточная В-клеточная лимфома, плазмабластная лимфома, крупноклеточная В-клеточная лимфома, возникающая при HHV8-ассоциированной многоочаговой болезни Кастанелана, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфоплазматической лимфомой Ходжкина и лимфоплазмоцитозная лимфома (LPL) с макроглобулиной Вальденстрема; миелом, таких как IgG-миелома, миелома легких цепей, несекреторная миелома, вялотекущая миелома (также называемая невыраженной миеломой), солитарная плазмоцитома и множественные миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), волосакоклеточной лимфомы; гемопоэтических опухолей миелоидного ростка, опухолей мезенхимного происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; саркомы, тератокарциномы, опухолей центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, шванномы; опухолей мезенхимного происхождения, включая фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и других опухолей, включая меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному,

фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному, гемопоэтические опухоли лимфоидного роста, например, Т-клеточные и В-клеточные опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, Т-клеточные нарушения, такие как Т-пролимфоцитарный лейкоз (Т-PLL), включая мелкоклеточный и медуллярный тип; крупноклеточный гранулярно-лимфоцитарный лейкоз (LGL), предпочтительно Т-клеточного типа; гепатоспленическую лимфому a/d Т-NHL; периферическую/посттимическую Т-клеточную лимфому (плейоморфный и иммунобластный подтипы); ангиоцентрическую (назальную) Т-клеточную лимфому; рак головы или шеи, рак почки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы; острую миелоидную лимфому, а также любые их комбинации.

[0028] Один из вариантов осуществления относится к FLT3-связывающему домену, содержащему по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91 и 100, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91 и 100;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195.

[0029] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 89, 393 и 173;

SEQ ID No: 89, 394 и 173;

SEQ ID No: 100, 151 и 186; и

SEQ ID No: 91, 149 и 195.

[0030] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71, 73, 389 и 390. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 71, 73, 389 и 390. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело (sdAb). В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления FLT3-

связывающий домен содержит часть антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3) и (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3). В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен представляет собой однодоменный переменный фрагмент (scFv). В некоторых вариантах осуществления CD3 включает CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3); (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3) и (iii) альбумин-связывающий домен (анти-ALB). В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления анти-CD3 домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности SEQ ID No: 373. В некоторых вариантах осуществления CD3 включает CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен представляет собой sdAb. В некоторых вариантах осуществления анти-ALB домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности SEQ ID No: 372. В некоторых вариантах осуществления альбумин включает сывороточный альбумин человека.

[0031] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен (анти-FLT3), CD3-связывающий домен (анти-CD3) и альбумин-связывающий домен (анти-ALB) имеют по меньшей мере один из следующих форматов, от N-конца к C-концу:

анти-ALB: анти-FLT3: анти-CD3;
 анти-CD3: анти-FLT3: анти-ALB;
 анти-FLT3: анти-CD3: анти-ALB;
 анти-ALB: анти-CD3: анти-FLT3;
 анти-FLT3: анти-ALB: анти-CD3; и
 анти-CD3: анти-ALB: анти-FLT3.

[0032] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является частью мультиспецифического антитела, где мультиспецифическое антитело содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 267, 269, 391 и 392. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен связывается с FLT3 человека.

[0033] Один из вариантов осуществления относится к нацеленному на FLT3 триспецифическому белку, содержащему

(A) первый домен, который связывает CD3 человека;
 (B) второй домен, который связывает белок сывороточный альбумин человека; и
 (C) третий домен, который связывает FLT3 человека,
 где CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ

ID No: 89, 91 и 100, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91 и 100; CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394; и CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195.

[0034] В некоторых вариантах осуществления первый домен представляет собой scFv, который содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, и легкую цепь, содержащую CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC, где CDR1 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 397; CDR2 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 398; CDR3 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 399; CDR1 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 400; CDR2 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 401; и CDR3 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 402 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 402.

[0035] В некоторых вариантах осуществления первый домен представляет собой scFv, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373. В некоторых вариантах осуществления предусматривается нацеленный на FLT3 триспецифический белок по п.22, где второй домен представляет собой sdAb, которое содержит CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 403; CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 404 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 404; и CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 405.

[0036] В некоторых вариантах осуществления предусматривается нацеленный на

FLT3 триспецифический белок по п.25, где второй домен представляет собой sdAb, которое содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372.

[0037] Один из вариантов осуществления относится к способу лечения гематологической злокачественной опухоли, причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, нацеленного на FLT3 триспецифического белка, содержащего

(A) первый домен, который связывает CD3 человека;

(B) второй домен, который связывает белок сывороточный альбумин человека; и

(C) третий домен, который связывает FLT3 человека,

где CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91 и 100, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91 и 100; CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 151, 393 и 394; CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195. В некоторых вариантах осуществления третий домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71, 73, 389 и 390. В некоторых вариантах осуществления триспецифический белок содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 267, 269, 391 и 392. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль включает острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром или хронический миеломоноцитарный лейкоз.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0038] Новые признаки изобретения указаны в деталях в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет достигнуто с помощью приведенного ниже подробного описание, в котором указаны иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы изобретения, и прилагаемых чертежей, на которых:

[0039] На **фиг. 1** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL21, FLL57, FLL62, FLL1 и FLL103, проводимого в присутствии 15 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA). По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0040] На **фиг.2** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-

11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL107, FLL112, FLL125, FLL129 и FLL137, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0041] На **фиг.3** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL14, FLL141, FLL142, FLL143 и FLL146, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0042] На **фиг.4** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL15, FLL154, FLL158, FLL160 и FLL168, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0043] На **фиг.5** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL173, FLL177, FLL178, FLL179 и FLL190, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0044] На **фиг.6** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL26, FLL32, FLL34, FLL38 и FLL39, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0045] На **фиг.7** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL4, FLL40, FLL43, FLL45 и FLL51, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0046] На **фиг.8** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL53, FLL55, FLL6, FLL61 и FLL75, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0047] На **фиг.9** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL76, FLL77, FLL78, FLL82 и FLL822, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0048] На **фиг.10** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-

11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL83, FLL94 и FLL99, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0049] На **фиг.11** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL8, FLL41, FLL71, FLL92, FLL134 и FLL153, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0050] На **фиг.12** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL21, FLL57, FLL62, FLL1 и FLL103, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0051] На **фиг.13** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL107, FLL112, FLL125, FLL129 и FLL137, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0052] На **фиг.14** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL14, FLL141, FLL142, FLL143, и FLL146, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0053] На **фиг.15** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL15, FLL154, FLL158, FLL160, FLL168, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0054] На **фиг.16** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL173, FLL177, FLL178, FLL179, и FLL190, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0055] На **фиг.17** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL26, FLL32, FLL34, FLL38 и FLL39, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0056] На **фиг.18** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL4, FLL40, FLL43, FLL45 и FLL51, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0057] На **фиг.19** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL53, FLL55, FLL6, FLL61 и FLL75, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0058] На **фиг.20** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL76, FLL77, FLL78, FLL82 и FLL822, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0059] На **фиг.21** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL83, FLL94 и FLL99, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0060] На **фиг.22** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими последовательности ламы против FLT3: FLL8, FLL41, FLL71, FLL92, FLL134 и FLL153, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0061] На **фиг.23** проиллюстрирован SDS-PAGE очищенных гуманизированных мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3 в не восстанавливающих (первая и третья панели) и восстанавливающих (вторая и четвертая панели) условиях. Дорожки 1-8 по порядку: FLH141, FLH107, FLH34, FLH4, FLH78, FLH19C, FLH92a, FLH92b. Миграция стандартов молекулярной массы (в кДа) указана горизонтальными линиями и числами слева от каждого изображения геля.

[0062] На **фиг.24** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107 и FLH34, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток.

[0063] На **фиг.25** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими

гуманизированные последовательности против FLT3: FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107 и FLH34, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA.

[0064] На **фиг.26** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками EOL1 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107 и FLH34, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA.

[0065] На **фиг.27** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками EOL1 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107 и FLH34, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP. Анализ проводили в присутствии 15 мг/мл HSA.

[0066] На **фиг.28** представлены иллюстративное расположение различных доменов нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка по настоящему изобретению. Домен-мишень, представленный на **фиг.28, версия 1 и версия 2**, соответствует FLT3-связывающему домену, как описано в настоящем описании.

[0067] На **фиг.29** проиллюстрирован переменный домен иллюстративного иммуноглобулинового домена, содержащий определяющие комплементарности области (CDR1, CDR2 и CDR3) и петли не CDR, соединяющие бета-цепь (AB, CC', C" D, EF и DE).

[0068] На **фиг.30** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками THP1 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH141, FLH107, FLH34, FLH4, FLH78, FLH19C, FLH92a, FLH92b, без добавления какого-либо типа альбумина.

[0069] На **фиг.31** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками THP1 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH141, FLH107, FLH34, FLH4, FLH78, FLH19C, FLH92a, FLH92b, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA.

[0070] На **фиг.32** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MOLM13 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH141, FLH107, FLH34, FLH4, FLH78, FLH19C, FLH92a, FLH92b, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA.

[0071] На **фиг.33** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками HL60 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизированные последовательности против FLT3: FLH141, FLH107, FLH34, FLH4, FLH78, FLH19C, FLH92a, FLH92b, и с отрицательной контрольной молекулой, нацеленной на GFP, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA.

[0072] На **фиг.34** проиллюстрирована фармакокинетика мультиспецифического белка против FLT3, содержащего гуманизованную последовательность против FLT3

FLH19C у яванских макаков после однократных в/в доз 10 мкг/кг, 100 мкг/кг и 1000 мкг/кг. На график нанесены средние значения, измеренные в образцах, полученных от двух тестируемых индивидуумов на группу дозирования.

[0073] На **фиг.35** проиллюстрировано количество растворимого FLT3L, присутствующего в образцах сыворотки, полученных от яванских макаков после однократных в/в доз 10 мкг/кг, 100 мкг/кг и 1000 мкг/кг мультиспецифического белка против FLT3, содержащего гуманизованную последовательность против FLT3 FLH19C. На график нанесены средние значения, измеренные в образцах, полученных от двух тестируемых индивидуумов на группу дозы.

[0074] На **фиг.36** проиллюстрировано количество транскрипта FLT3, присутствующего в РНК, полученной из цельной крови, полученной от яванских макаков после однократных в/в доз 100 мкг/кг и 1000 мкг/кг мультиспецифического белка против FLT3, содержащего гуманизованную последовательность против FLT3 FLH19C. На график нанесены технические реплики. Нанесены данные для каждой индивидуальной тестируемой особи в каждой группе дозы.

[0075] На **фиг.37** проиллюстрировано количество транскрипта FLT3, присутствующего в РНК, полученной из костного мозга, полученного от яванских макаков после однократных в/в доз 100 мкг/кг и 1000 мкг/кг мультиспецифического белка против FLT3, содержащего гуманизованную последовательность против FLT3 FLH19C. На график нанесены технические реплики. Нанесены данные для каждой индивидуальной тестируемой особи в каждой группе дозы.

[0076] На **фиг. 38** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизованные последовательности против FLT3 FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107, FLH34, FLH92a и FLH92b, проводимого в присутствии 15 мг/мл BSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток. Т-клетки в этом анализе получали от донора, отличного от донора в анализе на фиг.24.

[0077] На **фиг.39** проиллюстрированы результаты анализа TDCC с клетками MV-4-11 и мультиспецифическими белками против CD3/против FLT3, содержащими гуманизованные последовательности против FLT3 FLH4, FLH78, FLH19C, FLH141, FLH107, FLH34, FLH92a и FLH92b, проводимого в присутствии 15 мг/мл HSA. По оси у представлен нормализованный процент жизнеспособности злокачественных клеток. Т-клетки в этом анализе получали от донора, отличного от донора в анализе на фиг.25.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Некоторые определения

[0078] Терминология, применяемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных случаев и не предназначена для ограничения. Как используют в рамках изобретения, подразумевается, что форма единственного числа также включает формы множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Более того, подразумевается, что в той степени, в которой термины "включающий", "включает",

"имеющий", "имеет", "с" или их варианты используют либо в подробном описании и/либо в формуле изобретения, такие термины являются инклюзивными аналогично термину "содержащий".

[0079] Термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах приемлемого диапазона ошибки для конкретной величины, как определяет специалист в данной области, который частично зависит от того, как величину измеряют или определяют, например, ограничений системы измерения. Например, "приблизительно" может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой для данной величины. Когда конкретные величины описаны в заявке и формуле изобретения, если нет иных указаний, термин "приблизительно" должен считаться принимающим значение приемлемого диапазона ошибки для конкретной величины.

[0080] Термины "индивидуум", "пациент" или "субъект" используются взаимозаменяемо. Ни один из терминов не требует или не ограничивается ситуацией, характеризующейся наблюдением (например, постоянным или периодическим) работника здравоохранения (например, врача, фельдшера, медсестры, ассистента врача, санитаря или работника хосписа).

[0081] "Антитело", главным образом, относится к Y-образному тетрамерному белку, содержащему две тяжелых (H) и две легких (L) полипептидных цепи, удерживаемые вместе ковалентными дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями. Легкие цепи человека содержат переменный домен (VL) и константный домен (CL), где константный домен может быть без труда классифицирован как каппа или лямбда, исходя из аминокислотной последовательности и генных локусов. Каждая тяжелая цепь содержит один переменный домен (VH) и константную область, которая в случае IgG, IgA и IgD, содержит три домена, называемых CH1, CH2 и CH3 (IgM и IgE имеют четвертый домен CH4). В классах IgG, IgA и IgD домены CH1 и CH2 разделены гибкой шарнирной областью, которая представляет собой пролин- и цистеин-богатый сегмент переменной длины (как правило, от приблизительно 10 до приблизительно 60 аминокислот в IgG). Переменные домены как в легких, так и в тяжелых цепях, соединены с константными доменами "J"-областью приблизительно из 12 или более аминокислот, и тяжелая цепь также имеет область "D" приблизительно из 10 дополнительных аминокислот. Каждый класс антител дополнительно содержит межцепочечные и внутрицепочечные дисульфидные связи, образованные парными остатками цистеина. В молекулах иммуноглобулинов существует два типа нативных дисульфидных мостиков или связей: межцепочечные и внутрицепочечные дисульфидные связи. Положение и количество межцепочечных дисульфидных связей варьируется в зависимости от класса иммуноглобулинов и вида. Межцепочечные дисульфидные связи находятся на поверхности иммуноглобулина, являются доступными для растворителя и обычно относительно легко восстанавливаются. В изоците IgG1 человека присутствует четыре межцепочечных дисульфидных связи: по одной от каждой тяжелой цепи к легкой цепи и две между тяжелыми цепями. Межцепочечные дисульфидные связи не являются

необходимыми для ассоциации цепей. Как хорошо известно, цистеин-богатая шарнирная область IgG1 тяжелой цепи в основном состоит из трех частей: верхняя шарнирная область, центральная шарнирная область и нижняя шарнирная область. Специалистам в данной области будет понятно, что шарнирная область IgG1 содержит остатки цистеина в тяжелой цепи, которые содержат межцепочечные дисульфидные связи (две тяжелая/тяжелая, две тяжелая/легкая), которые обеспечивают структурную подвижность, которая способствует движению Fab. Межцепочечная дисульфидная связь между легкой и тяжелой цепью IgG1 образована между C214 легкой цепи каппа или лямбда и C220 верхней шарнирной области тяжелой цепи. Межцепочечные дисульфидные связи между тяжелыми цепями находятся в положениях C226 и C229 (все пронумерованы согласно индексу EU в соответствии с Kabat, et al., ниже).

[0082] Как используют в рамках изобретения, термин "антитело" включает поликлональные антитела, мультиклональные антитела, моноклональные антитела, химерные антитела, деиммунизированные, гуманизированные и приматизированные антитела, антитела с трансплантированными CDR, антитела человека, полученные рекомбинантными способами антитела, интраантитела, мультиспецифические антитела, биспецифические антитела, одновалентные антитела (например, одновалентный IgG), мультивалентные антитела, антиидиотипические антитела, синтетические антитела, включая их мутеины и варианты, иммуноспецифические фрагменты антител, такие как: фрагменты hcIgG, V-NAR, Fv, Fd, Fab, F(ab')₂, F(ab'), Fab2, Fab3, одноцепочечные фрагменты (например, ди-scFv, scFv, scFvFc, scFv-zipper, scFab), связанные дисульфидной связью Fv (sdFv), Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1, линейные антитела, однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела с одним варибельным доменом, содержащие только один варибельный домен, такие как sdAb (домены VH, VL или VHH), "r IgG" ("половинное антитело"), диантитела, одноцепочечные диантитела, тандемные диантитела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, "миниантитела", которые в некоторых случаях иллюстрируются следующими структурами: (VH-VL-CH3)₂, (scFv-CH3)₂, ((scFv)₂-CH3+CH3), ((scFv)₂-CH3) или (scFv-CH3-scFv)₂, мультиантитела, такие как триантитела или тетраантитела; и их производные, включая слитые конструкции Fc и другие модификации, и любую другую иммунореактивную молекулу при условии, что она содержит домен, имеющий участок связывания для предпочтительной ассоциации или связывания с белком FLT3. Более того, если контекстные ограничения не указывают на иное, термин дополнительно включает все классы антител (т.е. IgA, IgD, IgE, IgG и IgM) и все подклассы (т.е. IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, обычно обозначают посредством соответствующей строчной греческой буквой альфа, дельта, эpsilon, гамма и мю, соответственно. Легкие цепи антител любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух совершенно отдельных типов, называемых каппа (каппа) и лямбда (лямбда), на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов.

[0083] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки включают антитело только с тяжелой цепью, такое как VH- или VHH-домен. В некоторых случаях FLT3-связывающие белки включают антитело только с тяжелой цепью, которое представляет собой модифицированный VH-домен человека. В некоторых примерах модифицированный VH-домен человека получен путем пэннинга библиотек фагового дисплея. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки включают VHH. Термин "VHH", как используют в рамках изобретения, относится к связывающему домену одноцепочечного антитела, лишенному легкой цепи. В некоторых случаях VHH происходит из антител типа, который может встречаться у животных семейства верблюдовых или у хрящевых рыб, которые естественным образом лишены легких цепей, или представляет собой синтетических и полученных без иммунизации VHH, которые могут быть сконструированы соответствующим образом. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область, кодируемую экзонами V, D и J. В некоторых случаях VHH представляет собой натуральный VHH, такой как происходящий из животных семейства верблюдовых VHH, или рекомбинантный белок, содержащий переменный домен тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления VHH происходит из вида, выбранного из группы, состоящей из верблюдов, лам, викуний, гуанако и хрящевых рыб (таких как, но не ограничиваясь ими, акулы). В другом варианте осуществления VHH происходит из альпаки (такой как, но не ограничиваясь ими, альпака Хуака или альпака Сури).

[0084] Как используют в рамках изобретения, "переменная область" или "переменный домен" относится к тому факту, что определенные части переменных доменов широко различаются по последовательности среди антител и используются в связывании и специфичности каждого конкретного антитела в отношении его конкретного антигена. Однако переменность не равномерно распределена среди переменных доменов антител. Она сконцентрирована в трех сегментах, называемых определяющими комплементарность областями (CDR) или гиперпеременными областями, в переменных доменах как легкой цепи, так и тяжелой цепи. Более высококонсервативные части переменных доменов называют каркасными областями (FR). Переменные домены нативных тяжелых и легких цепей в каждом случае содержат четыре FR-области, по большей части принимающих конфигурацию β -слоя, соединенных тремя CDR, которые формируют петли, соединяющие и в некоторых случаях формирующие часть структуры β -слоя. CDR в каждой цепи удерживаются вблизи друг от друга FR-областями и с CDR из другой цепи участвуют в образовании антигенсвязывающего центра антител (см. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не вовлечены непосредственно в связывание антитела с антигеном, однако демонстрируют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности. Отнесение аминокислот к каждому домену каркасной области и CDR в некоторых вариантах осуществления осуществляется в соответствии со схемами нумерации, описанными Kabat et al. (1991)

Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th Ed.), US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242; Chothia et al., 1987, PMID: 3681981; Chothia et al., 1989, PMID: 2687698; MacCallum et al., 1996, PMID: 8876650; или Dubel, Ed. (2007) Handbook of Therapeutic Antibodies, 3rd Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH and Co or AbM (Oxford Molecular/MSI Pharmacopeia), если нет иных указаний. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения FLT3-связывающие белки включают антитела только с тяжелой цепью, такие как домены VH или VHH, и содержат три CDR. В некоторых вариантах осуществления такие антитела только с тяжелой цепью связывают FLT3 в качестве мономера независимо от димеризации с областью VL (вариабельная область легкой цепи) для оптимальной аффинности связывания.

[0085] "Нумерация остатков вариабельных доменов согласно Kabat" или "нумерация положений аминокислот согласно Kabat" и их варианты относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи коллекции антител в Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). При использовании этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньше или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорочению или inserции в FR или CDR вариабельного домена. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может включать вставку одной аминокислоты (остаток 52a согласно Kabat) после остатка 52 H2 и встроенные остатки (например, остатки 82a, 82b и 82c и т.д. согласно Kabat) после остатка 82 FR тяжелой цепи. Нумерация остатков согласно Kabat может быть определена для данного антитела путем выравнивания по областям гомологии последовательности антитела со "стандартной" пронумерованной по Kabat последовательностью. Подразумевается, что CDR по настоящему изобретению обязательно соответствуют правилам нумерации Kabat.

[0086] Термин остатки (или участки) "каркасной области" или "FR" относятся к остаткам вариабельного домена, отличным от CDR или остатков гипервариабельной области, как определено в настоящем описании. "Консенсусная каркасная область человека" представляет собой каркасную область, которая отражает наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки в наборе последовательностей каркасной области VL или VH иммуноглобулинов.

[0087] Термин "эпитоп", как используют в рамках изобретения, относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует с определенным антигенсвязывающим центром в вариабельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут иметь различные биологические эффекты. Эпитопы могут быть либо конформационными, либо линейными. Конформационный эпитоп образуется с использованием расположенных вблизи друг от друга в пространстве аминокислот из различных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, образованный

соседними аминокислотными остатками в полипептидной цепи. В определенных обстоятельствах эпитоп может включать части сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп на антигене.

[0088] Как используют в рамках изобретения, термин "процентная (%)" идентичность аминокислотных последовательностей" в отношении последовательности определяют как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые являются идентичными с аминокислотными остатками в конкретной последовательности после выравнивания последовательностей и при необходимости внесения пропусков для достижения максимальной процентной идентичности последовательностей и не рассматривая какие-либо консервативные замены в качестве части идентичности последовательностей. Выравнивание для определения процентной идентичности аминокислотных последовательностей можно проводить различными способами, известными специалисту в данной области, например, с использованием общедоступного программного обеспечения, такого как программное обеспечение EMBOSS MATCHER, EMBOSS WATER, EMBOSS STRETCHER, EMBOSS NEEDLE, EMBOSS LALIGN, BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для проведения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания на протяжении всей длины сравниваемых последовательностей. Выравнивание для определения процентной идентичности аминокислотных последовательностей можно осуществлять, например, с использованием общедоступной компьютерной программы для сравнения последовательностей ALIGN-2. Исходный код компьютерной программы для сравнения последовательностей ALIGN-2 доступен с документацией пользователя в U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, где он зарегистрирован под номером регистрации авторского права США № TXU510087. Программа ALIGN-2 может быть приспособлена для применения на операционной системе UNIX, такой как Digital UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей устанавливаются программой ALIGN-2 и не изменяются.

[0089] Как используют в рамках изобретения, "время полувыведения" используют в его обычном значении, как описано в Goodman and Gillman, *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 21-25 (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman и Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980). В кратком изложении, предусматривается, что термин охватывает количественный показатель динамики выведения лекарственного средства. Выведение большинства лекарственных средств является экспоненциальным (т.е. соответствует кинетике первого порядка), поскольку концентрации лекарственных средств обычно не приближаются к концентрациям, требуемым для насыщения процесса выведения. Скорость экспоненциального процесса может быть выражена посредством ее константы скорости k , которая выражает относительное изменение на единицу времени, или посредством ее полупериода, $t_{1/2}$ - времени, требуемого для завершения процесса на 50%. Единицами этих двух констант являются время-1 и время, соответственно. Константа скорости первого

порядка и полупериод реакции имеют простую взаимосвязь ($k \times t_{1/2} = 0,693$) и могут соответственно использоваться взаимозаменяемо. Поскольку кинетика выведения первого порядка определяет, что постоянная часть лекарственного средства утрачивается на единицу времени, график логарифма концентрации лекарственного средства против времени является линейным во все моменты времени после первоначальной фазы распределения (т.е. после завершения всасывания и распределения лекарственного средства). Полупериод выведения лекарственного средства может быть точно определен из такого графика.

[0090] Как используют в рамках изобретения, термин "аффинность связывания" относится к аффинности белков, описанных в описании, в отношении связываемых ими мишеней, которая численно выражается с использованием величин "Kd". Если указано, что два или более белков имеют сравнимую аффинность связывания со связываемыми ими мишенями, тогда величины Kd для связывания соответствующих белков со связываемыми ими мишенями находятся в пределах ± 2 раз друг от друга. Если указано, что два или более белков имеют сравнимую аффинность связывания с одной связываемой мишенью, тогда величины Kd для связывания соответствующих белков с указанной единичной связываемой мишенью находятся в пределах ± 2 раз друг от друга. Если указано, что белок связывает две или более мишеней со сравнимой аффинностью связывания, тогда величины Kd для связывания указанного белка с двумя или более мишенями находятся в пределах ± 2 раз друг от друга. Как правило, более высокая величина Kd соответствует более слабому связыванию. В некоторых вариантах осуществления "Kd" измеряют посредством анализа связывания радиоактивно меченного антигена (RIA) или способов анализа посредством поверхностного плазмонного резонанса с использованием BIAcore™-2000 или BIAcore™-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.). В определенных вариантах осуществления "скорость ассоциации" или "величину скорости ассоциации" или "константу скорости ассоциации" или "kon" и "скорость диссоциации" или "величину скорости диссоциации" или "константу скорости диссоциации" или "koff" также определяют способом поверхностного плазмонного резонанса с использованием BIAcore™-2000 или BIAcore™-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, N.J.). В дополнительных вариантах осуществления "Kd", "kon" и "koff" определяют с использованием ОСТЕТ® Systems (Pall Life Sciences). В иллюстративном способе определения аффинности связывания с использованием ОСТЕТ® Systems, лиганд, например, биотинилированный FLT3 человека или яванского макака, иммобилизуют на поверхности наконечника капиллярного датчика со стрептавидином ОСТЕТ®, и эти наконечники со стрептавидином затем активируют в соответствии с инструкциями изготовителя с использованием приблизительно 20-50 мкг/мл белка FLT3 человека или яванского макака. Также в качестве блокирующего средства добавляют раствор PBS/казеина. Для определения кинетики ассоциации варианты FLT3-связывающего белка добавляют в концентрации в диапазоне от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, от приблизительно 50 нг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, или от приблизительно 2 нг/мл до

приблизительно 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие однодоменные белки используют в концентрации в диапазоне от приблизительно 2 нг/мл до приблизительно 20 мкг/мл. Полную диссоциацию наблюдают в случае отрицательного контроля - буфера для анализа без связывающих белков. Затем определяют параметры кинетики реакций связывания с использованием подходящего инструмента, например, программного обеспечения ForteBio.

[0091] Как используют в рамках изобретения, в некоторых вариантах осуществления "лечение", или "проведение лечения", или "подвергнутый лечению" относится к терапевтическому лечению, где задачей является замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или достижение благоприятных или желательных клинических результатов. Для целей, описанных в настоящем описании, благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния, нарушения или заболевания; отсрочивание возникновения или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; смягчение состояния, нарушения или заболевания и ремиссию (как частичную, так и полную), как поддающиеся обнаружению, так и не поддающиеся обнаружению, или благоприятный результат или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает индукцию клинически значимого ответа без чрезмерной степени побочных эффектов. Лечение также включает продление выживания по сравнению с ожидаемым выживанием без получения лечения. В других вариантах осуществления "лечение", или "проведение лечения", или "подвергнутый лечению" относится к профилактическим мерам, где задачей является отсрочивание возникновения или снижение тяжести нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, например, у индивидуума, предрасположенного к заболеванию (например, индивидуум, имеющий генетический маркер заболевания, такого как рак молочной железы).

[0092] "Нацеленный на FLT3 TriTAC" или "нацеленный на FLT3 триспецифический белок", как используют в рамках изобретения, относится к триспецифическому связывающему белку, который содержит связывающую часть, которая является специфичной к объемному сывороточному белку, первый домен, связывающий антиген-мишень, и второй домен, связывающий антиген-мишень, где по меньшей мере один из первого домена, связывающего антиген-мишень, и второго домена, связывающего антиген-мишень, содержит FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, и по меньшей мере один из первого домена, связывающего антиген-мишень, и второго домена, связывающего антиген-мишень, содержит домен, который связывает CD3.

[0093] "ProTriTAC" или "нацеленный на FLT3 протриспецифический белок", как используют в рамках изобретения, относится к триспецифическому связывающему белку, который активируется в зависимости от условий и содержит (i) расщепляемый линкер; (ii)

двойную связывающую часть, которая является специфичной к объемному сывороточному белку и также содержит маскирующую часть, которая препятствует связыванию первого домена, связывающего антиген-мишень, или второго домена, связывающего антиген-мишень, с его мишенью, где по меньшей мере один из первого домена, связывающего антиген-мишень, и второго домена, связывающего антиген-мишень, включает FLT3-связывающий домен, как описано в настоящем описании. В некоторых случаях белки ProTriTAC по настоящему изобретению активируются из замаскированного состояния в активное состояние посредством расщепления расщепляемым линкером, например, в богатой протеазами среде, такой как микроокружение опухоли.

FLT3-связывающие белки

[0094] FLT3, также известный как фетальная киназа 2 печени (FLK-2), тирозинкиназа 1 стволовых клеток (STK-1) и CD135, является представителем рецепторных тирозинкиназ класса III. Обычно FLT3 экспрессируется на незрелых миелоидных-лимфоцитарных клетках-предшественниках и предшественниках дендритных клеток, но редко на зрелых взрослых клетках. FLT3 сверхэкспрессируется приблизительно в 90% случаев острого миелоидного лейкоза (AML), в большинстве случаев острого лимфоцитарного лейкоза (ALL) и при хроническом миелоидном лейкозе в фазу бластного криза (BC-CML). Стимуляция посредством FLT3-лиганда (FL) усиливает пролиферацию и выживание лейкозных клеток. Ингибирование передачи сигнала FLT3 приводит к апоптозу дендритных клеток и ингибированию иммунных ответов. Было идентифицировано, что каскады MAPK, PI3K и Stat5 вовлечены в дальнейшую передачу сигнала активированного FLT3 (см., например, Stirewalt D L and J P, Radich, J P. *Nat Rev Cancer* 3:650-665 (2003)).

[0095] В настоящем описании описаны белки, которые содержат FLT3-связывающий домен, их фармацевтические композиции, а также нуклеиновые кислоты, рекомбинантные экспрессирующие векторы и клетки-хозяева для получения таких белков. Также предусматриваются способы применения описанных белков, содержащих FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению, для предупреждения и/или лечения заболеваний, состояний и нарушений. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению ингибирует FL-индуцируемое фосфорилирование FLT3 дикого типа и нижеследующих киназ каскадов MPK, PI3K и STAT5 при заболеваниях, таких как лейкоз. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению имеет улучшенную способность активировать нижеследующие иммунные эффекторные функции, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC).

[0096] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен связывается с белком FLT3 человека, содержащим последовательность, как указано в SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888). В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен связывается с белком, содержащим укороченную

последовательность по сравнению с SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888).

[0097] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, распознают полноразмерный FLT3 (например, белок FLT3, содержащий последовательность SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888)). В определенных случаях FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, распознают эпитоп в FLT3, например, в некоторых случаях FLT3-связывающие белки взаимодействуют с одной или несколькими аминокислотами, присутствующими в домене FLT3 человека. Эпитоп, с которым связываются антитела, может состоять из одной непрерывной последовательности из 3 или более (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) аминокислот, находящихся в домене FLT3 (например, белок FLT3, содержащий последовательность SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888)). Альтернативно, эпитоп может состоять из множества несмежных аминокислот (или аминокислотных последовательности), находящихся в домене FLT3 (например, белок FLT3, содержащий последовательность SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888)).

[0098] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению связываются с полноразмерным белком FLT3 или его фрагментом, таким как содержащие эпитоп фрагменты полноразмерного белка FLT3, как описано выше. В некоторых случаях, содержащий эпитоп фрагмент содержит антигенные или иммуногенные фрагменты белка FLT3 или их и производные. В некоторых вариантах осуществления содержащие эпитоп фрагменты, включающие антигенные или иммуногенные фрагменты имеют 12 аминокислот или более, например, 20 аминокислот или более, 50 или 100 аминокислот или более. В некоторых вариантах осуществления фрагменты FLT3 составляют 95% или более от полноразмерного белка, 90% или более, 75% или 50%, или 25%, или 10% или более от полноразмерного белка. В некоторых вариантах осуществления содержащие эпитоп фрагменты FLT3, включающие антигенные или иммуногенные фрагменты, способны индуцировать существенный иммунный ответ у пациента. В некоторых вариантах осуществления производные FLT3 включают варианты последовательности, в которых в последовательность FLT3 (например, белок FLT3, содержащий последовательность SEQ ID No: 388 (UniProt ID: P36888)), внесена одна или несколько (например, 1-20, как например, 15 аминокислот, или вплоть до 20%, как например, вплоть до 10%, или 5%, или 1% по количеству аминокислот от всей длины белка) делеций, инсерций или замен.

[0099] В некоторых вариантах осуществления замены включают консервативные замены. В некоторых примерах производные и варианты имеют по существу ту же биологическую функцию, что и белок, из которого они происходят. Например, в некоторых случаях производные и варианты FLT3 являются сравнимо антигенными или иммуногенными с белком, из которого они происходят, обладают либо активностью связывания лиганда, либо способностью образовывать активный рецепторный комплекс, или предпочтительно обеими из них, которыми обладает белок, из которого они происходят, и имеют то же распределение в тканях, что и FLT3.

[00100] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок специфически связывает FLT3 с эквивалентной или лучшей аффинностью, чем у эталонного FLT3-связывающего белка, и FLT3-связывающий белок в таких вариантах осуществления содержит претерпевшую созревание аффинности FLT3-связывающую молекулу и происходит из FLT3-связывающей родительской молекулы, содержащей одну или несколько аминокислотных мутаций (например, стабилизирующая мутация, дестабилизирующая мутация) относительно FLT3-связывающей родительской молекулы. В некоторых вариантах осуществления претерпевшая созревание аффинности FLT3-связывающая молекула имеет лучшую стабильность в отношении определенных дестабилизаторов, чем эталонная FLT3-связывающая родительская молекула. В некоторых вариантах осуществления претерпевшую созревание аффинности FLT3-связывающую молекулу идентифицируют в процессе, включающем пэннинг одного или нескольких прекаандидатов FLT3-связывающих молекул, происходящих из одной или нескольких FLT3-связывающих родительских молекул, экспрессированных в библиотеке фагового дисплея, против белка FLT3, такого как белок FLT3 человека. В некоторых вариантах осуществления прекаандидат FLT3-связывающей молекулы включает аминокислотные замены в переменных областях, CDR или остатках каркасной области относительно родительской молекулы.

[00101] Как используют в рамках изобретения, "фаговый дисплей" относится к способу, посредством которого варианты полипептидов экспонируются в качестве слитых белков по меньшей мере с частью белка оболочки на поверхности частиц фага, например, нитчатого фага. Применимость фагового дисплея основана на том факте, что большие библиотеки рандомизированных белковых вариантов могут быть быстро и эффективно подвергнуты селекции в отношении последовательностей, которые связываются с молекулой-мишенью с высокой аффинностью. Дисплей пептидных и белковых библиотек на фаге используется для скрининга миллионов полипептидов для нахождения полипептидов с конкретными свойствами связывания. Способы поливалентного фагового дисплея используются для дисплея мелких случайных пептидов и мелких белков посредством слияния либо с геном III, либо с геном VIII нитчатого фага. См., например, Wells and Lowman, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 3:355-362 (1992), и ссылки, цитированные в ней. В одновалентном фаговом дисплее белковую или пептидную библиотеку подвергают слиянию с геном III или его частью, и она экспрессируется на низких уровнях в присутствии белка гена III дикого типа, так что частицы фага экспонируют одну копию слитых белков или ни одной. Эффекты авидности снижаются относительно поливалентного фага, так что селекцию проводят на основе собственной аффинности лиганда и используют фагмидные векторы, которые упрощают манипулирование ДНК. См. например, Lowman and Wells, *Methods: A companion to Methods in Enzymology*, 3:205-0216 (1991).

[00102] В некоторых вариантах осуществления пэннинг включает применение различного времени связывания и концентраций для идентификации FLT3-связывающих

молекул с повышенной или сниженной константой скорости ассоциации из прекаандидатов FLT3-связывающих молекул. В некоторых вариантах осуществления пэннинг включает применение различного времени промывания для идентификации FLT3-связывающих молекул с повышенной или сниженной константной скорости диссоциации из прекаандидатов FLT3-молекул. В некоторых вариантах осуществления пэннинг включает использование как варьирующего времени связывания, так и варьирующего времени промывания. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько стабилизирующих мутаций комбинируют для повышения стабильности претерпевшей созревание аффинности FLT3-связывающей молекулы, например, посредством шаффлинга, с получением комбинаторной библиотеки второй ступени из таких мутаций, и проведения второго раунда пэннинга после селекции по связыванию.

[00103] В некоторых вариантах осуществления претерпевшая созревание аффинности FLT3-связывающая молекула имеет эквивалентную или лучшую аффинность в отношении белка FLT3 (такого как белок FLT3 человека) относительно FLT3-связывающей родительской молекулы, но имеет сниженную перекрестную реактивность или в некоторых вариантах осуществления повышенную перекрестную реактивность в отношении определенных объектов, таких как лиганды, белки, антигены и т.п., отличные от эпитопа FLT3, в отношении которого FLT3-связывающая родительская молекула является специфичной или предназначена быть специфичной. В отношении последнего претерпевшая созревание аффинности FLT3-связывающая молекула в некоторых вариантах осуществления более успешно проходит тестирование в моделях на животных, если претерпевшая созревание аффинности FLT3-связывающая молекула реагирует как с FLT3 человека, так и соответствующей мишенью модели на животных, например FLT3 мыши или FLT3 яванского макака.

[00104] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок содержит полипептид антигенсвязывающего домена, который специфически связывается с мишенями, такими как мишени на пораженных заболеванием клетках или мишени на других клетках, которые поддерживают заболевание, такие как мишени на стромальных клетках, которые поддерживают рост опухоли, или мишени на иммунных клетках, которые поддерживают опосредуемую заболеванием иммуносупрессию. В некоторых примерах антигенсвязывающий домен включает антитела, одноцепочечные антитела, Fab, Fv, связывающие T-клеточный рецептор домены, лиганд-связывающие домены, рецептор-связывающие домены, доменные антитела, однодоменные антитела, миниантитела, нанотела, пептиантитела или различные другие миметики антител (такие как аффимеры, аффитины, альфатела, атримеры, молекулы на основе CTLA4, аднектины, антикалины, белки на основе домена Куница, авимеры, ноттины, финомеры, дарпины, аффитела, аффилины, монотела и белки на основе повтора armadillo).

[00105] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой анти-FLT3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или вариант антитела против FLT3 или его антигенсвязывающего фрагмента. Как используют

в рамках изобретения, термин "вариант" относится к вариантам и производным антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления предусматриваются варианты аминокислотной последовательности антител против FLT3 или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем описании. Например, в определенных вариантах осуществления предусматриваются варианты аминокислотной последовательности антител против FLT3 или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем описании, для повышения аффинности их связывания и/или других биологических свойств. Иллюстративный способ получения вариантов аминокислот включает, но не ограничивается ими, внесение соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающие фрагменты, или пептидный синтез. Такие модификации включают, например, делеции, и/или инсерции, и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях антител или их антигенсвязывающих фрагментов.

[00106] Можно вносить любую комбинацию делеций, инсерций и замен для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками, например, связыванием антигена. В определенных вариантах осуществления предусматриваются варианты, имеющие одну или несколько аминокислотных замен. Представляющие интерес участки для мутагенеза с заменами включают CDR и каркасные области. Примеры таких замен описаны ниже. Аминокислотные замены можно вносить в представляющие интерес антитела или их антигенсвязывающие фрагменты и продукты подвергать скринингу в отношении требуемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, сниженной иммуногенности, измененной антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) или повышенной опосредуемой Т-клетками цитотоксичности (TDCC). Для получения вариантов предусматриваются как консервативные, так и не консервативные аминокислотные замены.

[00107] В другом примере замены для получения варианта антитела против FLT3 или его антигенсвязывающих фрагментов заменяют один или нескольких остатков гипервариабельной области родительского антитела или его антигенсвязывающих фрагментов. Как правило, затем проводят селекцию вариантов на основе улучшения желаемых свойств по сравнению с родительским антителом, например, повышенной аффинности, сниженной аффинности, сниженной иммуногенности, повышенной зависимости связывания от pH.

[00108] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело (sdAb), такое как вариабельный домен тяжелой цепи (VH), вариабельный домен (VHH) происходящего из ламы sdAb, пептид, лиганд или низкомолекулярную структуру, специфичную к FLT3. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен, описанный в настоящем описании, представляет собой любой домен, который связывается с FLT3, включая, но не

ограничиваясь ими, домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело. В других вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой пептид. В следующих вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой низкомолекулярное соединение.

[00109] Главным образом, следует отметить, что термин "однодоменное антитело", как используют в рамках изобретения в его наиболее широком значении, не ограничивается конкретным биологическим источником или конкретным способом получения. Однодоменные антитела представляют собой антитела, чьи определяющие комплементарность области являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, но не ограничиваются ими, антитела из тяжелой цепи, антитела, естественным образом лишенные легких цепей, однодоменные антитела, происходящие из общепринятых антител с 4 цепями, модифицированные антитела и однодоменные каркасы, отличные от тех, которые происходят из антител. Однодоменные антитела могут быть любыми однодоменными антителами, известными в данной области, или любыми однодоменными антителами, которые появятся в будущем. Однодоменные антитела могут происходить из любого вида, включая, но не ограничиваясь ими, мышь, человека, верблюда, ламу, козу, кролика, животное подсемейства бычьих. Например, в некоторых вариантах осуществления однодоменные антитела по изобретению получают: (1) путем выделения V_H-домена встречающегося в природе антитела из тяжелой цепи; (2) путем экспрессии нуклеотидной последовательности, кодирующей встречающийся в природе V_H-домен; (3) путем "гуманизации" встречающегося в природе V_H-домена или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой гуманизированный V_H-домен; (4) путем "камелизации" встречающегося в природе V_H-домена из любого вида животных, и, в частности, из вида млекопитающего, такого как человек, или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизованный V_H-домен; (5) путем "камелизации" "доменного антитела", или "Dab", или путем экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей такой камелизованный V_H-домен; (6) путем использования синтетической или полусинтетических технологий получения белков, полипептидов или других аминокислотных последовательностей; (7) путем получения нуклеиновой кислоты, кодирующей однодоменное антитело, с использованием способов синтеза нуклеиновых кислот, известных в данной области, с последующей экспрессией полученной таким образом нуклеиновой кислоты; и/или (8) путем любой комбинации одного или нескольких из вышеуказанных.

[00110] В одном варианте осуществления однодоменное антитело соответствует V_H-доменам встречающихся в природе антител из тяжелых цепей, направленных против FLT3. Как дополнительно описано в настоящем описании, такие последовательности V_H, главным образом, могут быть созданы или получены путем иммунизации подходящим образом вида лам посредством FLT3 (т.е. для индукции иммунного ответа

и/или антител из тяжелых цепей, направленных против FLT3), путем получения подходящего биологического образца из указанной ламы (такого как образец крови, образец сыворотки или образец В-клеток), и путем получения последовательностей VHH, направленных против FLT3, начиная с указанного образца, с использованием любого подходящего способа.

[00111] В другом варианте осуществления такие встречающиеся в природе VHH-домены против FLT3 получают из наивных библиотек последовательностей VHH животных семейства верблюдовых, например, посредством скрининга такой библиотеки с использованием FLT3, или по меньшей мере одной его части, фрагмента, антигенной детерминанты или эпитопа, с использованием одного или нескольких способов скрининга, известных в данной области. Такие библиотеки и способы описаны, например, в WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 и WO 03/035694. Альтернативно используют усовершенствованные синтетические или полусинтетические библиотеки, происходящие из наивных библиотек VHH, такие как библиотеки VHH, полученные из наивных библиотек VHH такими способами, как случайный мутагенез и/или шаффлинг CDR, например, как описано в WO 00/43507.

[00112] В следующем варианте осуществления другой способ получения последовательностей VHH, направленных против FLT3, вовлекает подходящую иммунизацию трансгенного млекопитающего, способного экспрессировать антитела из тяжелых цепей (т.е. для индукции иммунного ответа и/или антител из тяжелых цепей, направленных против FLT3), получение подходящего биологического образца из указанного трансгенного млекопитающего (такого как образец крови, образец сыворотки или образец В-клеток), а затем получение последовательностей VHH, направленных против FLT3, начиная с указанного образца, с использованием любого подходящего способа, известного в данной области. Например, для этой цели можно использовать экспрессирующие антитела из тяжелых цепей крыс или мышей и дополнительные способы и технологии, описанные в WO 02/085945 и в WO 04/049794.

[00113] В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело против FLT3 по настоящему изобретению включает однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности антитела не человека и/или встречающегося в природе VHH-домена, например, антитела ламы против FLT3, но которая является "гуманизированной", т.е. путем замены одного или нескольких аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности указанной последовательности против FLT3 не человека и/или последовательности встречающегося в природе VHH (и, в частности, в последовательностях каркасной области) на один или несколько аминокислотных остатков, которые встречаются в соответствующем положении(ях) в VH-домине из общепринятого антитела из 4 цепей человека (например, как указано выше). Это можно проводить способом, известным в данной области, который может быть очевиден специалисту в данной области, например, исходя из дальнейшего описания. Вновь, следует отметить, что такие гуманизированные

однодоменные антитела против FLT3 по изобретению получают любым подходящим способом, по существу известным (т.е. как указано в положениях (1)-(8) выше) и, таким образом, не строго ограничены полипептидами, которые получены с использованием полипептида, который содержит антитело против FLT3 не человека и/или встречающуюся в природе последовательность V_HH в качестве исходного материала. В некоторых дополнительных вариантах осуществления однодоменное антитело против FLT3, как описано в настоящем описании, включает однодоменное антитело с аминокислотной последовательностью, которая соответствует аминокислотной последовательности встречающегося в природе V_H-домена, но которая является "камелизованной", т.е. путем замены одного или нескольких аминокислотных остатков в аминокислотной последовательности встречающегося в природе V_H-домена из общепринятого антитела из 4-цепей на один или несколько аминокислотных остатков, которые встречаются в соответствующем положении(ях) в V_HH-доме антитела из тяжелой цепи. Такие "камелизующие" замены предпочтительно встраивают в положения аминокислот, которые образованы и/или присутствуют на поверхности контакта V_H-V_L, и/или в так называемые характерные остатки животных семейства верблюдовых. См., например, WO 94/04678 и Davies and Riechmann (1994 и 1996)). Предпочтительно, последовательность V_H, которую используют в качестве исходного материала или начальной точки для получения или конструирования камелизованного единичного домена предпочтительно представляет собой последовательность V_H млекопитающего, более предпочтительно последовательность V_H человека, такую как последовательность V_H3. Однако следует отметить, что такие камелизованные однодоменные антитела против FLT3 по изобретению в определенных вариантах осуществления получают любым подходящим способом, известным в данной области (т.е. как указано в положениях (1)-(8) выше) и, таким образом, не строго ограничиваются полипептидами, которые получены с использованием полипептида, который содержит встречающийся в природе V_H-домен в качестве исходного материала. Например, как дополнительно описано в настоящем описании, как "гуманизацию", так и "камелизацию", проводят путем предоставления нуклеотидной последовательности, которая кодирует встречающийся в природе V_HH-домен или V_H-домен, соответственно, а затем изменения одного или нескольких кодонов в указанной нуклеотидной последовательности таким образом, чтобы новая нуклеотидная последовательность кодировала "гуманизованное" или "камелизованное" однодоменное антитело, соответственно. Затем эту нуклеиновую кислоту можно экспрессировать, чтобы получить желаемое однодоменное антитело против FLT3 по изобретению. Альтернативно в других вариантах осуществления, исходя из аминокислотной последовательности встречающегося в природе V_HH-домена или V_H-домена, соответственно, аминокислотную последовательность желаемого гуманизованного или камелизованного однодоменного антитела против FLT3 по изобретению, соответственно, моделируют, а затем синтезируют de novo с использованием известных способов пептидного синтеза. В некоторых вариантах осуществления на основе аминокислотной

последовательности или нуклеотидной последовательности встречающегося в природе V_{HH}-домена или V_H-домена, соответственно, нуклеотидную последовательность, кодирующую желаемое гуманизованное или камелизованное однодоменное антитело против FLT3 по изобретению, соответственно, моделируют, а затем синтезируют *de novo* с использованием известных способов синтеза нуклеиновых кислот, после чего нуклеиновую кислоту, полученную таким образом, экспрессируют с использованием известных способов экспрессии, чтобы получить желаемое однодоменное антитело против FLT3 по изобретению.

[00114] Другие подходящие способы и технологии получения однодоменного антитела против FLT3 по изобретению и/или нуклеиновых кислот, кодирующих их, начиная со встречающихся в природе последовательностей V_H или последовательностей V_{HH}, например, включают комбинирование одной или нескольких частей одной или нескольких встречающихся в природе последовательностей V_H (таких как одна или несколько последовательностей каркасной области (FR) и/или последовательностей определяющей комплементарность области (CDR)), одной или нескольких частей одной или нескольких встречающихся в природе последовательностей V_{HH} (таких как одна или несколько последовательностей FR или последовательностей CDR), и/или одной или нескольких синтетических или полусинтетических последовательностей подходящим образом, чтобы получить однодоменное антитело против FLT3 по изобретению или нуклеотидную последовательность или нуклеиновую кислоту, кодирующую его.

[00115] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой специфическое антитело против FLT3, содержащее определяющую комплементарность область CDR1 варибельной области тяжелой цепи, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, CDR1 варибельной области легкой цепи, CDR2 варибельной области легкой цепи и CDR3 варибельной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен содержит любой домен, который связывается с FLT3, включая, но не ограничиваясь ими, домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизованного антитела или антигенсвязывающих фрагментов, таких как однодоменные антитела (sdAb), Fab, Fab', F(ab)₂ и Fv-фрагменты, фрагменты, состоящие из одной или нескольких CDR, одноцепочечные (например, одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv)), стабилизированные дисульфидной связью (dsFv) Fv-фрагменты, гетероконъюгатные антитела (например, биспецифические антитела), pFv-фрагменты, мономеры или димеры тяжелой цепи, мономеры или димеры легкой цепи и димеры, состоящие из одной тяжелой цепи и одной легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело. В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело против FLT3 содержит определяющие комплементарность области (CDR), CDR1, CDR2 и CDR3, варибельной области тяжелой цепи.

[00116] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен

представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая состоит из четырех каркасных областей/последовательностей (f1-f4), между которыми находятся три определяющих комплементарности области/последовательности, в соответствии с формулой: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4, где r1, r2 и r3 представляют собой определяющие комплементарности области CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно, и f1, f2, f3 и f4 представляют собой остатки каркасной области. Остатки каркасной области FLT3-связывающего белка по настоящему изобретению содержат, например, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 или 94 аминокислотных остатков, и определяющие комплементарности области содержат, например, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 аминокислотных остатков.

[00117] В некоторых вариантах осуществления связывающие белки, описанные в настоящем описании, содержат полипептид, имеющий последовательность, выбранную из SEQ ID No: 1-76 и 389-390, их подпоследовательности и их варианты. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок обладает по меньшей мере 60%-95% или более гомологией с последовательностью, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390, их подпоследовательностей и их вариантов. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок обладает по меньшей мере 60%, 61%, 62%, 63%, 63%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более гомологией с последовательностью, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390, их подпоследовательностями и их вариантами. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок обладает по меньшей мере 60%-95% или более идентичностью с последовательностью, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390, их подпоследовательностями и их вариантами. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок обладает по меньшей мере 60%, 61%, 62%, 63%, 63%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичностью с последовательностью, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390, их подпоследовательностями и их вариантами.

[00118] В некоторых вариантах осуществления CDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108. В некоторых вариантах осуществления CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394. В некоторых вариантах осуществления CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195. В некоторых вариантах осуществления CDR1 содержит аминокислотную

последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100 или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100. В некоторых вариантах осуществления CDR2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393 и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393 и 394. В некоторых вариантах осуществления CDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 или 195 или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 196 или 195.

[00119] В различных вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению является по меньшей мере приблизительно на 60%, приблизительно на 61%, по меньшей мере приблизительно на 62%, приблизительно на 63%, приблизительно на 64%, приблизительно на 65%, приблизительно на 66%, приблизительно на 67%, приблизительно на 68%, приблизительно на 69%, приблизительно на 70%, приблизительно на 71%, приблизительно на 72%, приблизительно на 73%, приблизительно на 74%, приблизительно на 75%, приблизительно на 76%, приблизительно на 77%, приблизительно на 78%, приблизительно на 79%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентичным аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390.

[00120] В различных вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 75%, приблизительно на 76%, приблизительно на 77%, приблизительно на 78%, приблизительно на 79%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентичен аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID No: 1-76 и 389-390.

[00121] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99%, или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID No: 77-108.

[00122] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID No: 109-154 и 393-394.

[00123] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99%, или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID No: 155-195.

[00124] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность

область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99%, или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100, и где FLT3-связывающий домен включает гуманизированный FLT3-связывающий домен.

[00125] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99%, или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153 и 154, и где FLT3-связывающий домен включает гуманизированный FLT3-связывающий домен.

[00126] В различных вариантах осуществления определяющая комплементарность область FLT3-связывающего домена по настоящему изобретению по меньшей мере приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%, приблизительно на 81%, приблизительно на 82%, приблизительно на 83%, приблизительно на 84%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99%, или приблизительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, указанной в любой из SEQ ID No: 173, 186 и 195, и где FLT3-связывающий домен включает

гуманизированный FLT3-связывающий домен.

[00127] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению содержит набор из трех последовательностей CDR, как представлено в таблице 1.

[00128] **Таблица 1: Последовательности CDR иллюстративных FLT3-связывающих доменов по настоящему изобретению**

FLT3-связывающая структура	CDR1	CDR2	CDR3
FLL101	77	109	155
FLL103	78	109	155
FLL116	77	109	155
FLL125	79	110	156
FLL129	80	111	155
FLL137	81	112	155
FLL14	77	109	155
FLL146	77	113	157
FLL158	82	110	156
FLL179	77	114	158
FLL181	80	111	155
FLL187	77	109	155
FLL32	83	115	155
FLL51	84	111	155
FLL55	79	116	156
FLL77	85	111	155
FLL97	77	109	155
FLL21	79	110	156
FLL57	86	110	156
FLL62	87	110	156
FLL79	79	110	156
FLL86	79	110	156
FLL112	88	117	159
FLL142	88	118	160
FLL143	88	119	161
FLL154	88	120	162
FLL168	88	121	163
FLL170	88	122	164

FLL3-связывающая структура	CDR1	CDR2	CDR3
FLL188	88	121	165
FLL40	88	122	164
FLL6	88	121	166
FLL75	88	122	167
FLL83	88	122	168
FLL94	88	121	169
FLL99	88	118	165
FLL38	88	123	170
FLL53	88	124	171
FLL553	88	122	167
FLL74	88	117	172
FLL102	89	125	173
FLL122	89	125	173
FLL134	90	126	174
FLL153	90	127	175
FLL41	90	125	176
FLL67	90	125	176
FLL92	89	125	173
FLL71	90	128	175
FLL8	90	128	177
FLL84	90	125	176
FLL107	91	129	178
FLL141	91	130	178
FLL34	92	131	178
FLL4	93	132	178
FLL61	94	133	179
FLL78	91	134	178
FLL1	95	135	180
FLL26	96	136	181
FLL160	97	137	182
FLL173	97	138	183
FLL178	98	139	184
FLL27	99	139	185

FLT3-связывающая структура	CDR1	CDR2	CDR3
FLL190	100	140	186
FLL43	101	141	187
FLL15	102	142	188
FLL45	103	143	189
FLL39	104	144	190
FLL177	105	145	191
FLL823	106	146	192
FLL76	107	147	193
FLL822	108	148	194
FLH107	91	149	195
FLH141	91	150	195
FLH19C	100	151	186
FLH34	92	152	195
FLH4	93	153	195
FLH78	91	154	195
FLH92a	89	393	173
FLH92b	89	394	173

[00129] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является перекрестно реагирующим в отношении FLT3 человека, яванского макака (супо) и мыши. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий домен является специфичным в отношении FLT3 человека. В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, связываются с FLT3 человека с Kd для человека (hKd). В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, связываются с FLT3 яванского макака с Kd для супо (сKd). В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, связываются с FLT3 мыши с Kd для мыши (mKd). В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, связываются как с FLT3 яванского макака, так и с FLT3 человека, с Kd для супо (сKd) и Kd для человека (hKd), соответственно. В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены, описанные в настоящем описании, связываются с FLT3 яванского макака, FLT3 мыши и FLT3 человека с Kd для супо (сKd), Kd для мыши (mKd) и Kd для человека (hKd), соответственно. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок связывается с FLT3 человека, мыши и яванского макака со сравнимой аффинностью связывания (т.е. величины hKd, mKd и сKd не отличаются более чем на $\pm 10\%$). В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и сKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 500 нМ. В

некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 450 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 400 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 350 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 300 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 250 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 200 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 150 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 нМ до приблизительно 90 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,2 нМ до приблизительно 80 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,3 нМ до приблизительно 70 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,4 нМ до приблизительно 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 30 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,6 нМ до приблизительно 10 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,7 нМ до приблизительно 8 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,8 нМ до приблизительно 6 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 0,9 нМ до приблизительно 4 нМ. В некоторых вариантах осуществления hKd, mKd и cKd находятся в диапазоне от приблизительно 1 нМ до приблизительно 2 нМ.

[00130] В некоторых вариантах осуществления любой из вышеуказанных FLT3-связывающих доменов (например, однодоменные антитела против FLT3 SEQ ID No: 1-76 и 389-390) является меченым аффинным пептидом для простоты очистки. В некоторых вариантах осуществления аффинная пептидная метка представляет собой шесть последовательно расположенных остатков гистидина, также упоминаемых как 6X-his (SEQ ID No: 374). В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие домены по настоящему изобретению предпочтительно связывают мембраносвязанный FLT3 относительно растворимого FLT3. Мембраносвязанный FLT3 относится к нахождению FLT3 в или на поверхности мембраны клетки, которая экспрессирует FLT3. Растворимый FLT3 относится к FLT3, которая более не присутствует в или на поверхности мембраны клетки, которая экспрессирует или экспрессировала FLT3. В определенных случаях растворимый FLT3 присутствует в крови и/или лимфатической циркуляции индивидуума.

В одном варианте осуществления FLT3-связывающие домены связывают мембраносвязанный FLT3 по меньшей мере в 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз, 25 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз или 1000 раз больше, чем растворимый FLT3. В одном варианте осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению предпочтительно связывают мембраносвязанный FLT3 в 30 раз больше, чем растворимый FLT3. Определение предпочтительного связывания антигенсвязывающего белка с мембраносвязанным FLT3 относительно растворимого FLT3 можно без труда проводить с использованием анализов связывания.

[00131] Предусматривается, что в некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок является довольно небольшим и в некоторых вариантах осуществления имеет размер не более 25 кДа, не более 20 кДа, не более 15 кДа или не более 10 кДа. В определенных случаях FLT3-связывающий белок имеет массу 5 кДа или менее, если он представляет собой пептид или низкомолекулярную структуру.

[00132] В других вариантах осуществления FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, включают низкомолекулярные (SME) связывающие FLT3 структуры. Связывающие структуры SME представляют собой небольшие молекулы размером в среднем приблизительно от 500 до 2000 Да, и они связаны с FLT3-связывающими белками известными способами, такими как лигирование сортазой или конъюгация. В этих случаях FLT3-связывающий белок содержит домен, содержащий последовательность распознавания сортазой, например, LPETG (SEQ ID No: 376). Для связывания связывающей структуры SME с FLT3-связывающим белком, содержащим последовательность распознавания сортазой, белок инкубируют с сортазой и связывающей структурой SME, при этом сортаза связывает связывающую SME структуру с последовательностью распознавания. В других вариантах осуществления FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, содержат пептид ноттин для связывания FLT3. Ноттины представляют собой стабилизированные дисульфидной связью пептиды с каркасом с цистеиновым узлом и имеют средний размер приблизительно 3,5 кДа. Ноттины предназначены для связывания с определенными опухолевыми молекулами, такими как FLT3. В следующих вариантах осуществления FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, содержат природный лиганд FLT3.

[00133] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок содержит более одного домена, и он представляет собой конструкцию из одного полипептида с подвижным соединением между доменами. Это позволяет простое продуцирование и производство FLT3-связывающих белков, поскольку они могут кодироваться одной кДНК для простоты включения в вектор. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, где FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, представляют собой мономерную единую полипептидную цепь, отсутствуют проблемы образования пар цепей или необходимость в димеризации. Предусматривается, что в таких вариантах осуществления FLT3-связывающие белки имеют сниженную

тенденцию к агрегации.

[00134] В FLT3-связывающих белках, содержащих более одного домена, домены соединены одним или несколькими внутренними линкерами. В определенных вариантах осуществления внутренние линкеры являются "короткими", т.е. состоят из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных остатков. Таким образом, в определенных случаях внутренние линкеры состоят из приблизительно 12 или менее аминокислотных остатков. В случае 0 аминокислотных остатков внутренний линкер представляет собой пептидную связь. В определенных вариантах осуществления внутренние линкеры являются "длинными", т.е. состоят из 15, 20 или 25 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления внутренние линкеры состоят из от приблизительно 3 до приблизительно 15, например 8, 9 или 10, последовательно расположенных аминокислотных остатков. Что касается аминокислотного состава внутренних линкеров, выбирают пептиды со свойствами, которые сообщают гибкость FLT3-связывающим белкам, не препятствуют связывающим доменам, а также устойчивы к расщеплению протеазами. Например, остатки глицина и серина в основном обеспечивают резистентность к протеазам. Примеры внутренних линкеров, пригодных для соединения доменов в FLT3-связывающих белках, включают но не ограничиваются ими, (GS)_n (SEQ ID No: 377), (GGS)_n (SEQ ID No: 378), (GGGS)_n (SEQ ID No: 379), (GGSG)_n (SEQ ID No: 380), (GGSGG)_n (SEQ ID No: 381), (GGGGS)_n (SEQ ID No: 382), (GGGGG)_n (SEQ ID No: 383) или (GGG)_n (SEQ ID No: 384), где n равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В одном варианте осуществления линкер представляет собой (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS) (SEQ ID No: 385), (GGGGSGGGGSGGGGS) (SEQ ID No: 386) или (GGGGSGGGGS) (SEQ ID No: 387).

[00135] В некоторых случаях, где FLT3-связывающий белок содержит более одного домена, домены в FLT3-связывающих белках конъюгированы с использованием способа ферментативной сайт-специфической конъюгации, который вовлекает применение фермента трансглутаминазы млекопитающих или бактерий. Микробные трансглутаминазы (mTG) являются универсальными инструментами в современных исследованиях и биотехнологии. Доступность больших количеств относительно чистых ферментов, простота применения и отсутствие регуляции кальцием и гуанозин-5'-трифосфатом (GTP) способствовали тому, что mTG стал основным сшивающим ферментом, используемым как в пищевой промышленности, так и в биотехнологии. В настоящее время mTG используются во множестве применений для связывания белков и пептидов с низкомолекулярными соединениями, полимерами, поверхностями, ДНК, а также с другими белками. См. например, Pavel Strp, Veracity of microbial transglutaminase, *Bioconjugate Chem.* 25, 5, 855-862.

[00136] В некоторых примерах предусматриваются FLT3-связывающие белки, содержащие более одного домена, где один из доменов содержит акцепторный глутамин в константной области, который затем может быть конъюгирован с другим доменом через линкер на основе лизина (например, любая цепь первичных аминов, которая является

субстратом TG-азы, например, содержащая алкиламин, оксоамин), где конъюгация происходит исключительно по одному или нескольким акцепторным остаткам глутамина, присутствующим в нацеливающей части вне антигенсвязывающего центра (например, вне вариательной области, в константной области). Конъюгация, таким образом, не происходит на глутамине, например, по меньшей мере частично экспонированном на поверхности глутамине, в вариательной области. В некоторых примерах FLT3-связывающий белок получают путем реакции одного из доменов с линкером на основе лизина в присутствии TG-азы.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, где один или несколько доменов в FLT3-связывающих белках связаны прямо, получают гибридный вектор, где молекулы ДНК, кодирующие прямо связанные домены, сами по себе прямо лигированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления, в которых используют линкеры, получают гибридный вектор, где ДНК, кодирующая один домен, лигирована с ДНК, кодирующей один конец линкерной части, и ДНК, кодирующая другой домен, лигирована с другим концом линкерной части.

[00138] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок представляет собой одноцепочечный вариательный фрагмент (scFv), однодоменное антитело, такое как вариательный домен тяжелой цепи (VH), вариательный домен легкой цепи (VL) и вариательный домен (VHH) однодоменного антитела, происходящего из животных семейства верблюдовых. В других вариантах осуществления FLT3-связывающий белок представляет собой связывающий домен не Ig, т.е. миметик антитела, такой как антикарины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, DARPin, финомеры, пептиды домена Куница и монотела. В следующих вариантах осуществления FLT3-связывающий белок представляет собой лиганд или пептид, который связывается или ассоциирует с FLT3. В следующих вариантах осуществления FLT3-связывающий белок представляет собой ноттин. В следующих вариантах осуществления связывающийся с FLT3 домен представляет собой низкомолекулярную структуру.

[00139] В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие белки согласно настоящему изобретению могут быть включены в нацеленные на FLT3 триспецифические белки. В некоторых вариантах осуществления триспецифические белки содержат CD3-связывающий домен, продлевающий время полужизни домен и FLT3-связывающий домен согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий триспецифический белок включает триспецифическое антитело.

Мультиспецифические нацеленные на FLT3 белки, такие как нацеленные на FLT3 триспецифические белки (также упоминаемые в настоящем описании как нацеленные на FLT3 белки или молекулы TriTAC™)

[00140] В одном аспекте в настоящем описании описан мультиспецифический или поливалентный белок, содержащий FLT3-связывающий белок согласно настоящему

изобретению. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3-гамма. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3-дельта. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3-эпсилон.

[00141] В дополнительном варианте осуществления, мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с Т-клеточным рецептором (TCR). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывает альфа-цепь TCR. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывает бета-цепь TCR.

[00142] В определенных вариантах осуществления CD3-связывающий домен мультиспецифических белков демонстрирует не только высокую аффинность связывания CD3 человека, но также демонстрирует перекрестную реактивность в отношении соответствующих белков CD3 яванского макака. В некоторых случаях CD3-связывающий домен мультиспецифических белков перекрестно реагирует с CD3 яванского макака. В определенных случаях соотношения KD для человека:яванского макака (hKd: cKd) для связывания CD3 составляет от 20:1 до 1:2.

[00143] В некоторых вариантах осуществления CD3-связывающий домен мультиспецифического белка представляет собой любой домен, который связывается с CD3, включая, но не ограничиваясь ими, домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела или антигенсвязывающих фрагментов CD3-связывающих антител, таких как однодоменные антитела (sdAb), Fab, F(ab')₂ и Fv-фрагменты, фрагменты, содержащие одну или несколько CDR, одноцепочечные антитела (например, одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv), стабилизированные дисульфидной связью (dsFv) Fv-фрагменты, гетероконъюгатные антитела (например, биспецифические антитела), pFv-фрагменты, мономеры или димеры тяжелых цепей, мономеры или димеры легких цепей, и димеры, состоящие из одной тяжелой цепи и одной легкой цепи. В некоторых случаях является полезным, чтобы CD3-связывающий домен происходил из того же вида, в котором будет в конечном итоге использоваться мультиспецифический белок, содержащий однодоменный связывающий сывороточный альбумин белок, описанный в настоящем описании. Например, для применения у человека может быть полезным, чтобы CD3-связывающий домен мультиспецифического белка, содержащего FLT3-связывающий белок, описанный в настоящем описании, содержал остатки человека или гуманизированные остатки из антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента

антитела. Иллюстративная аминокислотная последовательность CD3-связывающего домена мультиспецифического (например, триспецифического) нацеленного на FLT3 белка по настоящему изобретению приведена в качестве SEQ ID No: 373.

[00144] В некоторых вариантах осуществления связывающий сывороточный альбумин домен (также упоминаемый в настоящем описании как продлевающий время полужизни домен) мультиспецифического белка, содержащего FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, может представлять собой любой домен, который связывается с сывороточным альбумином, включая, но не ограничиваясь ими, домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. В некоторых вариантах осуществления связывающий сывороточный альбумин домен представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) sdAb, происходящего из животного семейства верблюдовых, или антигенсвязывающие фрагменты HSA-связывающих антител, такие как Fab-, F(ab')₂- и Fv-фрагменты, фрагменты, состоящие из одной или нескольких CDR, одноцепочечные антитела (например, одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv)), стабилизированные дисульфидной связью (dsFv) Fv-фрагменты, гетероконъюгатные антитела (например, биспецифические антитела), pFv-фрагменты, мономеры или димеры тяжелых цепей, мономеры или димеры легких цепей, и димеры, состоящие из одной тяжелой цепи и одной легкой цепи, пептид, лиганд или низкомолекулярную структуру, специфичные к сывороточному альбумину. В определенных вариантах осуществления HSA-связывающий домен представляет собой однодоменное антитело. В других вариантах осуществления связывающий сывороточный альбумин домен представляет собой пептид. В следующих вариантах осуществления связывающий сывороточный альбумин домен представляет собой низкомолекулярное соединение. Предполагается, что связывающий сывороточный альбумин домен мультиспецифического белка, содержащего CD3-связывающий белок в виде одноцепочечного переменного фрагмента, является довольно небольшим и в некоторых вариантах осуществления имеет размер не более 25 кДа, не более 20 кДа, не более 15 кДа или не более 10 кДа. В определенных случаях связывающий сывороточный альбумин домен имеет размер 5 кДа или менее, если он является пептидом или низкомолекулярной структурой. Иллюстративная аминокислотная последовательность связывающего сывороточный альбумин домена мультиспецифического (например, триспецифического) нацеленного на FLT3 белка по настоящему изобретению приведена в качестве SEQ ID No: 372.

[00145] Домен для продления времени полужизни мультиспецифического связывающего белка, как описано в настоящем описании, содержащий CD3-связывающий белок в виде одноцепочечного переменного фрагмента, обеспечивает измененную фармакодинамику и фармакокинетику самого CD3-связывающего белка в виде одноцепочечного переменного фрагмента. Как указано выше, домен для продления

времени полужизни продлевает время полувыведения. Домен для продления времени полужизни также изменяет фармакодинамические свойства, включая изменение распределения в тканях, проникновения и диффузии CD3-связывающего белка в виде одноцепочечного переменного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления домен для продления времени полужизни обеспечивают улучшенное нацеливание на ткань (в том числе опухолевую), распределение в ткани, проникновение в ткань, диффузию в ткани и повышенную эффективность по сравнению с белком без домена для продления времени полужизни. В одном варианте осуществления в терапевтических способах эффективно и с пользой используется сниженное количество мультиспецифического связывающего белка, содержащего CD3-связывающий белок в виде одноцепочечного переменного фрагмента, что приводит к уменьшению побочных эффектов, такому как снижение цитотоксичности вне мишени, такой как цитотоксичность в отношении неопухолевых клеток.

[00146] Домен для продления времени полужизни мультиспецифического связывающего белка, как описано в настоящем описании, содержащий FLT3-связывающий домен, обеспечивает измененную фармакодинамику и фармакокинетику самого FLT3-связывающего домена. Как описано выше, домен для продления времени полужизни продлевает время полувыведения. Домен для продления времени полужизни также изменяет фармакодинамические свойства, включая изменение распределения в тканях, проникновения и диффузии FLT3-связывающего домена. В некоторых вариантах осуществления домен для продления времени полужизни обеспечивает улучшенное нацеливание в ткань (в том числе опухолевую), распределение в ткани, проникновение в ткань, диффузию в ткани и повышенную эффективность по сравнению с белком без домена для продления времени полужизни. В одном варианте осуществления в терапевтических способах эффективно и с пользой используется сниженное количество мультиспецифического связывающего белка, содержащего FLT3-связывающий домен, что приводит к уменьшению побочных эффектов, такому как снижение цитотоксичности вне мишени, такой как цитотоксичность в отношении неопухолевых клеток.

[00147] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления аффинность связывания домена для продления времени полужизни выбирают для достижения конкретного времени полувыведения в мультиспецифическом связывающем белке, содержащем FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления домен для продления времени полужизни обладает высокой аффинностью связывания. В других вариантах осуществления домен для продления времени полужизни имеет среднюю аффинность связывания. В других вариантах осуществления домен для продления времени полужизни имеет низкую или незначительную аффинность связывания. Иллюстративная аффинность связывания включает K_d 10 нМ или менее (высокая), от 10 нМ до 100 нМ (средняя) и более 100 нМ (низкая). Как указано выше, аффинность связывания с сывороточным альбумином определяют известными способами, такими как поверхностный плазмонный резонанс

(SPR).

[00148] В определенных вариантах осуществления нацеленный на FLT3 мультиспецифический белок по настоящему изобретению содержит (A) первый домен, который связывается с CD3; (B) второй домен, который представляет собой домен для продления времени полужизни; и (C) третий домен, который представляет собой FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании. В определенных вариантах осуществления первый домен включает scFv, который специфически связывает CD3. Белок CD3 включает, например, белок CD3 человека. В определенных вариантах осуществления второй домен включает sdAb, которое специфически связывается с объемным сывороточным белком. В некоторых случаях объемный сывороточный белок представляет собой альбумин, такой как сывороточный альбумин, такой как сывороточный альбумин человека.

[00149] В некоторых вариантах осуществления домены (A), (B) и (C) связаны через линкеры L1 и L2 в любой из следующих ориентаций: H₂N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH, H₂N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH, H₂N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH, H₂N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH, H₂N-(A)-L1-(B)-(C)-L2-COOH или H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH.

[00150] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на FLT3 мультиспецифический белок по настоящему изобретению содержит аминокислотную последовательность, которая на от по меньшей мере приблизительно 70% до по меньшей мере приблизительно 100% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 196-272 и 391-392. В некоторых вариантах осуществления нацеленный на FLT3 мультиспецифический белок по настоящему изобретению содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 76%, по меньшей мере приблизительно на 77%, приблизительно на 78%, по меньшей мере приблизительно на 79%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 81%, по меньшей мере приблизительно на 82%, по меньшей мере приблизительно на 83%, по меньшей мере приблизительно на 84%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 86%, по меньшей мере приблизительно на 87%, по меньшей мере приблизительно на 88%, по меньшей мере приблизительно на 89%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 91%, по меньшей мере приблизительно на 92%, по меньшей мере приблизительно на 93%, по меньшей мере приблизительно на 94%, по меньшей мере приблизительно на 95%, по меньшей мере приблизительно на 96%, по меньшей мере приблизительно на 97%, по меньшей мере приблизительно на 98%, по меньшей мере приблизительно на 99%, вплоть до по меньшей мере приблизительно 100% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 196-272 и 391-392.

[00151] В некоторых вариантах осуществления нацеленный на FLT3 мультиспецифический белок по настоящему изобретению имеет EC₅₀ от приблизительно 0,5 пМ до приблизительно 6000 пМ, такую как EC₅₀ от приблизительно 0,5 пМ до

приблизительно 1500 пМ, от приблизительно 1 пМ до приблизительно 4000 пМ, от приблизительно 10 пМ до приблизительно 2000 пМ, от приблизительно 20 пМ до приблизительно 1000 пМ, от приблизительно 30 пМ до приблизительно 40 пМ до приблизительно 500 пМ, или от приблизительно 50 пМ до приблизительно 100 пМ в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (TDCC), который определяет эффективность мультиспецифического белка в отношении опосредуемого Т-клетками уничтожения клеток, таких как клетки лейкоза или лимфомы (см., например, величины EC₅₀ TDCC, приведенные в **таблице 5** и **таблице 6**). В некоторых вариантах осуществления EC₅₀ в анализе TDCC составляет от приблизительно 0,5 пМ до приблизительно 6000 пМ, как например, от приблизительно 0,5 пМ до приблизительно 35 пМ.

Активные в зависимости от условий мультиспецифические нацеленные на FLT3 белки, такие как активные в зависимости от условий нацеленные на FLT3 триспецифические белки (также упоминаемые в настоящем описании как нацеленные на FLT3 ProTriTAC™ или протриспецифические белки или молекулы)

[00152] Один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к активному в зависимости от условий мультиспецифическому белку, содержащему FLT3-связывающий домен, как описано в настоящем описании (например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к нацеленному на FLT3 протриспецифическому белку/ProTriTAC™, содержащему FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению). Примеры проиллюстрированы на **фиг.28**. В некоторых вариантах осуществления активный в зависимости от условий мультиспецифический белок дополнительно содержит домен, который специфически связывается с CD3, и связывающую часть, которая специфически связывается с объемным сывороточным белком, таким как сывороточный альбумин человека. В некоторых вариантах осуществления связывающая часть способна маскировать взаимодействие FLT3-связывающего домена или CD3-связывающего домена с их мишенями. В некоторых вариантах осуществления связывающая часть по настоящему изобретению содержит маскирующую часть и расщепляемый линкер, такой как расщепляемый протеазой линкер. В некоторых вариантах осуществления маскирующая часть содержит модифицированную последовательность петли не CDR и не расщепляемый линкер. Связывающая часть способна синергично расширять терапевтическое окно активного в зависимости от условий нацеленного на FLT3 протриспецифического белка, посредством как пространственной маскировки, так и специфической маскировки. В некоторых вариантах осуществления связывающая часть сочетает в себе как пространственную маскировку (например, посредством связывания с объемным сывороточным альбумином), так и специфической маскировки (например, посредством петель не CDR, связывающихся с CDR домена против FLT3 или домена scFv против CD3). В некоторых случаях модификация петель не CDR в связывающей части не влияет на связывание альбумина. В некоторых случаях расщепляемый протеазой линкер позволяет активацию нацеленного на

FLT3 протриспецифического белка в одном событии протеолиза, тем самым позволяя более эффективное конвертирование протриспецифической молекулы в микроокружении опухоли. Кроме того, в некоторых случаях ассоциированная с опухолью протеолитическая активация высвобождает активный рекрутер Т-клеток с минимальной активностью вне опухоли после активации. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к формату рекрутера Т-клеток с продленным временем полужизни (ProTriTAC™), содержащему FLT3-связывающую часть, как описано в настоящем описании, которая в некоторых случаях представляет собой новый и усовершенствованный подход для конструирования активных в зависимости от условий рекрутеров Т-клеток.

[00153] В некоторых вариантах осуществления время полужизни FLT3-связывающего домена в активном в зависимости от условий протриспецифическом формате продлевается в системном кровотоке путем использования связывающей части, как описано выше, которая выступает в качестве переключателя безопасности, который поддерживает мультиспецифический белок в про-формате в инертном состоянии до тех пор, пока он не достигнет микроокружения опухоли, где он активируется в зависимости от условий путем расщепления линкера и становится способным связывать его антиген(ы)-мишень. В определенных случаях переключатель безопасности обеспечивает несколько преимуществ: некоторые примеры включают (i) расширение терапевтического окна активного в зависимости от условий нацеленного на FLT3 белка; (ii) снижение опосредуемого мишенью накопления лекарственного средства путем удержания активного в зависимости от условий нацеленного на FLT3 белка в системном кровотоке; (iii) снижение концентрации нежелательного активированного белка в системном кровотоке, тем самым минимизируя распространение химических, производственных и связанных с контролем примесей, например, преактивированного лекарственного продукта, эндогенных вирусов, белков клеток-хозяев, ДНК, продуктов вымывания, пеногасителей, антибиотиков, токсинов, растворителей, тяжелых металлов; (iv) снижение концентрации нежелательных активированных белков в системном кровотоке, тем самым минимизируя распространение связанных с продуктом примесей, агрегатов, продуктов распада, вариантов продукта вследствие: окисления, дезамидации, денатурации, потери С-концевого Lys в MAb; (v) предупреждение аберрантной активации в кровотоке; (vi) снижение токсичности, ассоциированной с утечкой активированных форм из пораженной заболеванием ткани, или другими патофизиологическими состояниями, например, опухолями, аутоиммунными заболеваниями, воспалением, вирусными инфекциями, событиями ремоделирования тканей (такими как инфаркт миокарда, заживление кожных ран) или внешним повреждением (таким, рентген, КТ-сканирование, УФ-воздействие); и (vii) снижение неспецифического связывания с активным в зависимости от условий нацеленным на FLT3 белком. Более того, после активации, или, иными словами, после разрушения переключателя безопасности активный в зависимости от условий нацеленный на FLT3 белок отделяется от переключателя безопасности, который обеспечивал

продолженное время полужизни, и, таким образом, выводится из кровотока.

[00154] В некоторых вариантах осуществления формат зависящий от условий активного нацеленного на FLT3 белка обеспечивает FLT3-связывающему домену значимо более длительное время полужизни в сыворотке и снижает вероятность его нежелательной активации в кровотоке, с образованием, тем самым "биоулучшенной" версии.

[00155] Связывающая часть, как описано в настоящем описании, содержит по меньшей мере одну петлю не CDR. В некоторых вариантах осуществления петля не CDR обеспечивает участок связывания для связывания связывающей части с FLT3-связывающим доменом по настоящему изобретению. В некоторых случаях связывающая часть маскирует связывание FLT3-связывающего домена с его антигеном-мишенью, например, посредством пространственного препятствования, посредством специфических межмолекулярных взаимодействий или комбинации тех и других.

[00156] В некоторых вариантах осуществления связывающая часть, как описано в настоящем описании, дополнительно содержит определяющие комплементарность области (CDR), например, специфические в отношении связывания объемного сывороточного белка (например, сывороточный альбумин человека). В некоторых случаях связывающая часть по настоящему изобретению представляет собой домен, происходящий из молекулы иммуноглобулина (Ig-молекула). Ig может быть любого класса или подкласса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM и т.д.). Полипептидная цепь молекулы Ig сворачивается в серию параллельных бета-цепей, связанных петлями. В варибельной области три из петель составляют "определяющие комплементарность области" (CDR), которые определяют специфичность молекулы в отношении связывания антигена. Молекула IgG содержит по меньшей мере две тяжелых (H) цепи и две легких (L) цепи, соединенных дисульфидными связями, или их антигенсвязывающий фрагмент. Каждая тяжелая цепь содержит варибельную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемой в настоящем описании как VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит варибельную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую как VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен, CL. Области VH и VL могут быть далее подразделены на области гиперварибельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые являются гиперварибельными по последовательности и/или вовлеченными в распознавание антигена, и/или обычно образуют структурно определенные петли, между которыми находятся области, которые являются более консервативными, называемые каркасными областями (FR). Каждая VH и VL содержит три CDR и четыре FR, расположенных от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере некоторые или все из аминокислотных последовательностей FR1, FR2, FR3 и FR4 являются частью "петли не CDR" связывающих частей, описанных в настоящем

описании. Как показано на **фиг.29**, переменный домен молекулы иммуноглобулина имеет несколько бета-цепей, которые организованы в виде двух слоев. Переменные домены как легкой, так и тяжелой цепей иммуноглобулина содержат три гиперпеременных петли или определяющих комплементарности области (CDR). Три CDR V-домена (CDR1, CDR2, CDR3) кластеризуются на одном конце бета-бочонка. CDR представляют собой петли, которые соединяют бета-цепи В-С, С'-С'', и F-G укладки иммуноглобулина, в то время как нижние петли, которые соединяют бета-цепи АВ, СС', С''-D и E-F укладки иммуноглобулина, и верхняя петля, которая соединяет цепи D-E укладки иммуноглобулина, представляют собой петли не CDR. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере некоторые аминокислотные остатки константного домена, СН1, СН2 или СН3, являются частью "петли не CDR" связывающих частей, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления петли не CDR содержат одну или несколько из петель АВ, CD, EF и DE домена C1-set молекулы Ig или Ig-подобной молекулы; петель АВ, СС', EF, FG, ВС и ЕС' домена C2-set молекулы Ig или Ig-подобной молекулы; петель DE, BD, GF, A(A1A2)B и EF домена I-set (промежуточный) молекулы Ig или Ig-подобной молекулы.

[00157] Полагают, что в переменном домене CDR ответственны за распознавание и связывание антигена, в то время как остатки FR считаются каркасом для CDR. Однако в определенных случаях некоторые из остатков FR играют важную роль в распознавании и связывании антигена. Остатки каркасной области, которые влияют на связывание Ag, подразделяют на две категории. Первыми являются остатки FR, которые контактируют с антигеном, и, таким образом, являются частью связывающего участка, и некоторые из этих остатков находятся в последовательности вблизи CDR. Другие остатки представляют собой остатки, которые в последовательности находятся далеко от CDR, но близко к ним в 3-D-структуре молекулы, как например, в петле тяжелой цепи.

[00158] В некоторых вариантах осуществления петлю не CDR модифицируют для создания антигенсвязывающего участка, специфичного к объемному сывороточному белку, такому как альбумин. Предусматривается, что для модификации петли не CDR можно использовать различные способы, например, сайт-направленный мутагенез, случайный мутагенез, инсерцию по меньшей мере одной аминокислоты, которая является чужеродной для аминокислотной последовательности петли не CDR, аминокислотную замену. В некоторых примерах в петлю не CDR встраивают антигенный пептид. В некоторых примерах петлю не CDR заменяют антигенным пептидом. В некоторых случаях модификацию для получения антигенсвязывающих центров проводят только в одной петле не CDR. В других случаях модифицируют более одной петли не CDR. Например, модификацию проводят в любой из петель не CDR, представленных на **фиг.29**, т.е. АВ, СС', С'' D, EF и D-E. В некоторых случаях модификацию проводят в петле DE. В других случаях модификации проводят во всех четырех из петель АВ, СС', С''-D, E-F. В определенных примерах связывающие части, описанные в настоящем описании, связаны с FLT3-связывающим доменом через их петлю АВ, СС', С'' D или EF, и связаны с объемным

сывороточным белком, таким как альбумин, через их петлю В-С, С'-С" или F-G. В определенных примерах связывающая часть связана с FLT3-связывающим доменом через ее петлю АВ, СС', С" D и EF и связана с объемным сывороточным белком, таким как альбумин, через ее петлю ВС, С'С" и FG. В определенных примерах связывающая часть связана с FLT3-связывающим доменом через одну или несколько из петель АВ, СС', С" D и E-F и связана с объемным сывороточным белком, таким как альбумин, через одну или несколько из петель ВС, С'С" и FG. В определенных примерах связывающая часть связана с объемным сывороточным белком, таким как альбумин, через ее петлю АВ, СС', С" D или EF, и связана с FLT3-связывающим доменом через ее петлю ВС, С'С" или FG. В определенных примерах связывающая часть связана с объемным сывороточным белком, таким как альбумин, через ее петлю АВ, СС', С" D и EF, и связана с FLT3-связывающим доменом через ее петлю ВС, С'С" и FG. В определенных примерах связывающая часть согласно первому варианту связана с объемным сывороточным белком, таким как альбумин, через одну или несколько из петель АВ, СС', С" D и E-F, и связана с FLT3-связывающим белком через одну или несколько из петель ВС, С'С" и FG.

[00159] Объемный сывороточный белок включает, например, альбумин, фибриноген или глобулин. В некоторых вариантах осуществления связывающие части представляют собой сконструированные каркасы. Сконструированные каркасы включают, например, sdAb, scFv, Fab, VHH, домен фибронектина типа III, иммуноглобулин-подобный каркас (как предложено в Halaby et al., 1999. Prot Eng 12(7):563-571), DARPIn, пептид цистинового узла, липокалин, каркас трехспирального пучка, родственную белку G альбумин-связывающий модель или каркас ДНК- или РНК-аптамера.

[00160] В некоторых случаях, связывающие части включают связывающий участок для объемного сывороточного белка. В некоторых вариантах осуществления CDR в связывающих частях обеспечивают участок связывания для объемного сывороточного белка. В некоторых примерах объемный сывороточный белок представляет собой глобулин, альбумин, трансферрин, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, IgA-мономер, фактор XIII, фибриноген, IgE или пентамерный IgM. В некоторых вариантах осуществления связывающие части содержат участок связывания для легкой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления CDR обеспечивают участок связывания для легкой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь иммуноглобулина представляет собой свободную легкую цепь Igκ или свободную легкую цепь Igλ.

[00161] Связывающие части представляют собой любые типы полипептидов. Например, в определенных случаях связывающие части представляют собой природные пептиды, синтетические пептиды или фибронектиновые каркасы, или модифицированные объемные сывороточные белки. В некоторых примерах связывающие части содержат любой тип связывающего домена, включая, но не ограничиваясь ими, домены из моноклонального антитела, поликлонального антитела, рекомбинантного антитела, антитела человека, гуманизированного антитела. В некоторых вариантах осуществления

связывающая часть представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), растворимый фрагмент TCR, однодоменное антитело, такое как переменный домен тяжелой цепи (VH), переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен (VHH) нанотела, происходящего из животного семейства верблюдовых. В других вариантах осуществления связывающие части представляют собой связывающие домены не Ig, т.е. миметики антител, такие как антикарины, аффилины, молекулы аффител, аффимеры, аффитины, альфатела, авимеры, DARPin, финомеры, пептиды домена Куница и монотела.

Встраивание в химерные рецепторы антигенов (CAR)

[00162] В определенных примерах FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению могут быть включены в химерный рецептор антигена (CAR). Модифицированную иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку или НК-клетку, можно использовать для экспрессии CAR, который включает FLT3-связывающий белок, содержащий, например, однодоменное антитело против FLT3, как описано в настоящем описании. В одном варианте осуществления CAR, включающий FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, соединен с трансмембранным доменом через шарнирную область и дополнительным костимулирующим доменом, например, функциональным сигнальным доменом, полученным из OX40, CD27, CD28, CD5, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) или 4-1BB. В некоторых вариантах осуществления CAR дополнительно содержит последовательность, кодирующую внутриклеточный сигнальный домен, такой как 4-1BB и/или CD3-зета.

Модификации FLT3-связывающего белка

[00163] FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, включая FLT3-связывающие домены (например, FLT3-связывающий sdAb по настоящему изобретению) и нацеленные на FLT3 мультиспецифические белки (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок, как описано в настоящем описании), охватывают производные или аналоги, в которых (i) аминокислота заменена аминокислотным остатком, который не кодируется генетическим кодом, (ii) зрелый полипептид слит с другим соединением, таким как полиэтиленгликоль, или (iii) дополнительные аминокислоты слиты с белком, таким как лидерная или секреторная или последовательность для очистки белка.

[00164] Типичные модификации включают, но не ограничиваются ими, ацетилирование, ацилирование, ADP-рибозилирование, амидацию, ковалентное присоединение фламина, ковалентное присоединение части гема, ковалентное присоединение нуклеотида или нуклеотидного производного, ковалентное присоединение липида или липидного производного, ковалентное присоединение фосфатидилинозитола, поперечное сшивание, циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, образование ковалентных поперечных связей, образование цистина, образование пироглутамата, формилирование, гамма-карбоксихлирование, гликозилирование, образование GPI-якоря, гидроксилирование, йодирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитический процессинг, фосфорилирование,

пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатацию, опосредуемое транспортной РНК присоединение аминокислот к белкам, такое как аргинилирование и убиквитинилирование.

[00165] Модификации проводят в любом месте FLT3-связывающих белков, описанных в настоящем описании, включая пептидный остов, боковые цепи аминокислот, и N- или C-конец. Определенные распространенные пептидные модификации, которые являются пригодными для модификации FLT3-связывающих белков, включают гликозилирование, присоединение липида, сульфатацию, гамма-карбоксылирование остатков глутаминовой кислоты, гидроксильное, блокаду аминогруппы или карбоксильной группы в полипептиде, или и то, и другое, посредством ковалентной модификации и ADP-рибозилирования.

[00166] В некоторых вариантах осуществления производные FLT3-связывающих белков, как описано в настоящем описании, включают иммунореактивные модулирующие производные и антигенсвязывающие молекулы, содержащие одну или несколько модификаций.

[00167] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по изобретению являются моновалентными или мультивалентными (бивалентными, тривалентными и т.д.). Как используют в рамках изобретения, термин "валентность" относится к количеству потенциальных участков связывания мишени, ассоциированных с антителом. Каждый участок связывания мишени специфически связывает одну молекулу-мишень или конкретное положение или локус на молекуле-мишени. Когда антитело является моновалентным, каждый участок связывания молекулы специфически связывается с одним положением или эпитопом антигена. Когда антитело содержит более одного участка связывания мишени (мультивалентное), каждый участок связывания мишени может специфически связываться с одной и той же или разными молекулами (например, может связываться с разными лигандами или разными антигенами, или разными эпитопами или положениями на одном антигене).

[00168] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки, как указано выше, слиты с Fc-областью из любого вида, включая, но не ограничиваясь ими, иммуноглобулин человека, такой как IgG1 человека, IgG2 человека, IgG3 человека, IgG4 человека, с образованием слитых с Fc FLT3-связывающих белков. В некоторых вариантах осуществления слитые с Fc FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению имеют продленное время полужизни по сравнению с в остальном идентичным FLT3-связывающим белком. В некоторых вариантах осуществления слитые с Fc FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению содержат, среди прочих, одну или несколько дополнительных замен, мутаций и/или модификаций аминокислотных остатков, например, в Fc-области, которые приводят к связывающему белку с предпочтительными характеристиками, включая, но не ограничиваясь ими: измененную фармакокинетику, продленное время полужизни в сыворотке.

[00169] В некоторых вариантах осуществления такие слитые с Fc FLT3-

связывающие белки обеспечивают продленное время полужизни у млекопитающего, такого как человека, до более 5 суток, более 10 суток, более 15 суток, более 20 суток, более 25 суток, более 30 суток, более 35 суток, более 40 суток, более 45 суток, более 2 месяцев, более 3 месяцев, более 4 месяцев или более 5 месяцев. В некоторых случаях увеличенное время полужизни приводит к более высокому сывороточному титру, что, таким образом, снижает частоту введения FLT3-связывающих белков и/или снижает концентрацию вводимых антител. В некоторых примерах анализ связывания с FcRn человека *in vivo* и сывороточного времени полужизни высокоаффинных связывающих полипептидов FcRn человека проводят у трансгенных мышей или на трансфицированных клеточных линиях человека, экспрессирующих FcRn человека, или у приматов, которым вводят полипептиды с вариантом Fc-области.

[00170] В некоторых случаях FLT3-связывающие белки модифицируют разными способами в ходе или после продуцирования, например, посредством гликозилирования, ацетилирования, фосфорилирования, амидации, дериватизации известными защищающими/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с молекулой антитела или другим клеточным лигандом и т.д. Любые из многочисленных химических модификаций проводят способами, включающими, но не ограничиваемыми ими, специфическое химическое расщепление цианоген бромидом, трипсином, химотрипсином, папаином, протеазой V8, NaBH₄, ацетилирование, формилирование, окисление, восстановление, метаболический синтез в присутствии туникамицина и т.д.

[00171] Различные посттрансляционные модификации FLT3-связывающих белков, также охватываемые изобретением, включают, например, N-связанные или O-связанные углеводные цепи, процессинг N-конца или C-конца, присоединение химических частей к аминокислотному остову, химические модификации N-связанных или O-связанных углеводных цепей, и присоединение или удаление N-концевого остатка метионина в результате экспрессии в прокариотической клетке-хозяине. Более того, в некоторых случаях FLT3-связывающие белки модифицированы поддающейся детекции меткой, такой как ферментная, флуоресцентная, радиоизотопная или аффинная метка, для обеспечения детекции и выделения модулятора.

Полинуклеотиды, кодирующие FLT3-связывающие белки

[00172] В некоторых вариантах осуществления также предусматриваются полинуклеотидные молекулы, кодирующие FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотидные молекулы предоставлены в качестве конструкции ДНК. В других вариантах осуществления полинуклеотидные молекулы предоставлены в качестве матричной РНК-транскрипта.

[00173] Полинуклеотидные молекулы конструируют известными способами, например, путем объединения генов, кодирующих однодоменный FLT3-связывающий белок, или посредством гена, кодирующего разные домены FLT3-связывающих белков,

содержащих более одного домена. В некоторых вариантах осуществления гены, кодирующие домены, либо разделены пептидными линкерами, либо в других вариантах осуществления прямо связаны пептидной связью в единую генетическую конструкцию, функционально связанную с подходящим промотором и необязательно подходящим терминатором транскрипции и экспрессирующую ее в бактериях или другой подходящей системе экспрессии, например, такой как клетки CHO. В зависимости от используемой векторной системы и хозяина можно использовать любое количество подходящих элементов транскрипции и трансляции, включая конститутивные и индуцибельные промоторы. Промотор выбирают таким образом, чтобы он запускал экспрессию полинуклеотида в соответствующей клетке-хозяине.

[00174] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, встроен в вектор, предпочтительно экспрессирующий вектор, который является следующим вариантом осуществления. Этот рекомбинантный вектор может быть сконструирован известными способами. Представляющие особый интерес векторы включают плазмиды, фагмиды, производные фагов, вирусы (например, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, лентивирусы и т.п.) и космиды.

[00175] Для вмещения и экспрессии полинуклеотида, кодирующего полипептид описанного FLT3-связывающего белка, можно использовать различные экспрессирующие векторы/системы хозяев. Примерами экспрессирующих векторов для экспрессии в *E.coli* являются pSKK (Le Gall et al., *J Immunol Methods*. (2004) 285(1):111-27) или pcDNA5 (Invitrogen) для экспрессии в клетках млекопитающих.

[00176] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки, как описано в настоящем описании, получают путем введения вектора, кодирующего белок, как описано выше, в клетку-хозяина и культивирования указанной клетки-хозяина в условиях, в которых белковые домены экспрессируются, могут быть выделены и необязательно подвергнуты дальнейшей очистке.

Фармацевтические композиции

[00177] В некоторых вариантах осуществления также предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие связывающий белок против FLT3, описанный в настоящем описании, вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид FLT3-связывающего белка, или клетку-хозяина, трансформированную этим вектором, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает, но не ограничивается ими, любой носитель, который не препятствует эффективности биологической активности ингредиентов и который является нетоксичным для пациента, которому его вводят. Примеры подходящих фармацевтических носителей хорошо известны в данной области и включают фосфатно-солевой раствор, воду, эмульсии, такие как эмульсии масло/вода, различные типы смачивающих веществ, стерильные растворы и т.д. Такие носители могут быть составлены общепринятыми способами и могут быть введены индивидууму в

подходящей дозе. Предпочтительно композиции являются стерильными. Эти композиции также могут содержать адъюванты, такие как консервант, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предупреждения действия микроорганизмов можно достигать путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств. Следующий вариант осуществления относится к одному или нескольким из описанных выше FLT3-связывающих белков, упакованных в лиофилизированной форме или упакованных в водном носителе.

[00178] В некоторых вариантах осуществления фармацевтических композиций FLT3-связывающие белки, описанные в настоящем описании, инкапсулированы в наночастицы. В некоторых вариантах осуществления наночастицы представляют собой фуллерены, жидкие кристаллы, липосомы, квантовые точки, суперпарамагнитные наночастицы, дендримеры или наностержни. В других вариантах осуществления фармацевтических композиций FLT3-связывающий белок связан с липосомами. В некоторых случаях FLT3-связывающие белки конъюгированы с поверхностью липосом. В некоторых случаях FLT3-связывающие белки инкапсулированы в оболочку липосомы. В некоторых случаях липосома представляет собой катионную липосому.

[00179] Предусматривается применение FLT3-связывающих белков в качестве лекарственного средства. Введение проводят различными путями, например, посредством внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного, внутримышечного, местного или внутрикожного введения. В некоторых вариантах осуществления путь введения зависит от типа терапии и типа соединения, содержащегося в фармацевтической композиции. Режим дозирования определяется лечащим врачом и другими клиническими факторами. Дозировки для любого пациента зависят от многих факторов, включающих размер пациента, площадь поверхности тела, возраст, пол, конкретное вводимое соединение, время и путь введения, тип терапии, общее состояние здоровья и другие лекарственные средства, вводимые сопутствующим образом. "Эффективная доза" относится к количествам активного ингредиента, которые являются достаточными для воздействия на течение и тяжесть заболевания, вызывающего уменьшение или ремиссию такой патологии, и оно может быть определено с использованием известных способов.

[00180] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению вводят в дозировке вплоть до 10 мг/кг с частотой один раз в неделю. В некоторых случаях дозировка находится в диапазоне от приблизительно 1 нг/кг до приблизительно 10 мг/кг, например, от приблизительно 1 нг/кг до приблизительно 70 нг/кг, от приблизительно 1 нг/кг до приблизительно 160 нг/кг, от приблизительно 1 нг/кг до приблизительно 200 нг/кг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет от приблизительно 1 нг/кг до приблизительно 10 нг/кг, от приблизительно 5 нг/кг до приблизительно 15 нг/кг, от приблизительно 12 нг/кг до приблизительно 20 нг/кг, от приблизительно 18 нг/кг до приблизительно 30 нг/кг, от приблизительно 25 нг/кг до приблизительно 50 нг/кг, от приблизительно 35 нг/кг до приблизительно 60 нг/кг, от приблизительно 45 нг/кг до приблизительно 70 нг/кг, от приблизительно 65 нг/кг до

приблизительно 85 нг/кг, от приблизительно 80 нг/кг до приблизительно 1 мкг/кг, от приблизительно 0,5 мкг/кг до приблизительно 5 мкг/кг, от приблизительно 2 мкг/кг до приблизительно 10 мкг/кг, от приблизительно 7 мкг/кг до приблизительно 15 мкг/кг, от приблизительно 12 мкг/кг до приблизительно 25 мкг/кг, от приблизительно 20 мкг/кг до приблизительно 50 мкг/кг, от приблизительно 35 мкг/кг до приблизительно 70 мкг/кг, от приблизительно 45 мкг/кг до приблизительно 80 мкг/кг, от приблизительно 65 мкг/кг до приблизительно 90 мкг/кг, от приблизительно 85 мкг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,095 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. В некоторых случаях дозировка составляет от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг; от приблизительно 0,25 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,45 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,75 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 2,5 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 3,5 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 4,5 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг, от приблизительно 5,5 мг/кг до приблизительно 7 мг/кг, от приблизительно 6,5 мг/кг до приблизительно 8 мг/кг, от приблизительно 7,5 мг/кг до приблизительно 9 мг/кг, или от приблизительно 8,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления частота введения составляет менее чем приблизительно ежедневно, раз в двое суток, менее чем один раз в сутки, два раза в неделю, еженедельно, один раз в 7 суток, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели или один раз в месяц. В некоторых случаях частота введения представляет собой введение еженедельно. В некоторых случаях частота введения представляет собой введение каждую неделю, и дозировка составляет вплоть до 10 мг/кг. В некоторых случаях длительность введения составляет от приблизительно 1 суток до приблизительно 4 недель или более.

Способы лечения

[00181] Также в определенных вариантах осуществления предусматриваются способы лечения состояния, ассоциированного со злокачественными клетками, экспрессирующими FLT3, у человека, включающие введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества FLT3-связывающих доменов или мультиспецифических белков (включая активные в зависимости от условий мультиспецифические белки), содержащих FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению, или CAR, содержащий FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, происходящую из любого из двух основных ростков клеток крови, т.е. миелоидного клеточного ростка (который образует гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки) или лимфоидного клеточного ростка (который образует В, Т, NK и плазматиты), такую как все типы лейкозов, лимфом и миелом, например, острые, хронические, лимфоцитарные и/или миелогенные лейкозы, такие как острый лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), миелоидный лейкоз,

хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз, недифференцированный AML (M0), миелобластный лейкоз (M1), миелобластный лейкоз (M2; с созреванием клеток), промиелоцитарный лейкоз (M3 или вариант M3 [M3V]), миеломоноцитарный лейкоз (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6), мегакариобластный лейкоз (M7), изолированная гранулоцитарная саркома и хлорома; лимфомы, такие как лимфома Ходжкина (HL), неходжсонская лимфома (NHL), В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы, лимфоплазмацитоидная лимфома, моноцитоподобная В-клеточная лимфома, лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), анапластическая (например, Ki 1+) крупноклеточная лимфома, взрослая Т-клеточная лимфома/лейкоз, лимфома из клеток мантийной зоны, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиоцентрическая лимфома, кишечная Т-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, Т-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (T-Lbly/T-ALL), периферическая Т-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, истинная гистиоцитарная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная эффузионная лимфома, лимфобластная лимфома (LBL), гемопозитические опухоли лимфоидного происхождения, острый лимфобластный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома (DHL), лимфома лимфатической ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-клеточная лимфома кожи (CTCL) (также называемая фунгоидным микозом или синдромом Сезари), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфоматоидный гранулематоз, богатая Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ножной тип), EBV-положительная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома пожилых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, ассоциированная с воспалением, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, ALK-положительная крупноклеточная В-клеточная лимфома, плазмабластная лимфома, крупноклеточная В-клеточная лимфома, возникающая при HHV8-ассоциированной многоочаговой болезни Кастанелана, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфоплазмацитарной лимфомой Ходжкина и лимфоплазмацитоидная лимфома (LPL) с макроглобулиной Вальденстрема; миеломы, такие как IgG-миелома, миелома легких цепей, несекреторная

миелома, вялотекущая миелома (также называемая невыраженной миеломой), солитарная плазмочитома и множественные миеломы, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), волосатоклеточная лимфома; гемопэтические опухоли миелоидного ростка, опухоли мезенхимного происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; семинома, тератокарцинома, опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, шванномы; опухоли мезенхимного происхождения, включая фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и другие опухоли, включая меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному, гемопэтические опухоли лимфоидного ростка, Т-клеточные и В-клеточные опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, Т-клеточные нарушения, такие как Т-пролимфоцитарный лейкоз (Т-PLL), включая мелкоклеточный и медуллярный тип; крупноклеточной гранулярно-лимфоцитарный лейкоз (LGL), предпочтительно Т-клеточного типа; гепатоспленическую лимфому a/d Т-NHL; периферическую/посттимическую Т-клеточную лимфому (плейоморфный и иммунобластный подтипы); ангиоцентрическую (назальную) Т-клеточную лимфому; рак головы или шеи, рак почки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы; острую миелоидную лимфому, а также любые комбинации указанных злокачественных опухолей.

[00182] В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой миелодиспластический синдром ("MDS"), который относится к разнообразной группе нарушений гемопэтических стволовых клеток. MDS характеризуется клеточным костным мозгом с нарушенной морфологией и созреванием (дисмиелопоэз), цитопенией периферической крови и варьирующим риском прогрессирования в острый лейкоз в результате неэффективного продуцирования клеток крови.

[00183] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования роста или прогрессирования опухоли у индивидуума, который имеет злокачественные клетки, экспрессирующие FLT3, включающему введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества FLT3-связывающих доменов или мультиспецифических белков, содержащих FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению, или CAR, содержащего FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, содержащей их. В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования метастазирования злокачественных клеток, экспрессирующих FLT3, у индивидуума, включающему введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества FLT3-связывающих доменов или мультиспецифических белков, содержащих FLT3-связывающий домен по настоящему изобретению, или фармацевтической композиции, содержащей их. В другом аспекте изобретение относится к способу индукции регрессии опухоли у индивидуума, который имеет злокачественные клетки, экспрессирующие FLT3, включающему введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества FLT3-связывающих доменов или мультиспецифических белков, содержащих FLT3-связывающий домен по изобретению, или фармацевтической композиции, содержащей их. В некоторых вариантах

осуществления способы, как описано в настоящем описании, дополнительно включают введение эффективного количества второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой биотерапевтическое средство, например, антитело. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой цитокин, TNF α (фактор некроза опухоли альфа), ингибитор PAP (фосфатаза фосфатидной кислоты), онколитический вирус, ингибитор киназы, ингибитор IDO (индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа), ингибитор глутаминазы GLS1, терапию CAR (химерный рецептор антигена)-Т-клетками или Т-клетками, агонист TLR (Toll-подобный рецептор) (например, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9) или вакцину против опухоли.

[00184] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая его, снижает рост опухолевых клеток *in vivo* при введении индивидууму, который имеет опухолевые клетки, которые экспрессируют FLT3. Измерение снижения роста опухолевых клеток можно проводить посредством множества различных методологий, хорошо известных в данной области. Неограничивающие примеры включают прямое измерение размеров опухоли, измерение вырезанной опухолевой массы и сравнение с контрольными индивидуумами, измерение способами визуализации (например, СТ или MRI), в которых могут использоваться или не использоваться изотопы или люминесцентные молекулы (например, люцифераза) для усиленного анализа, и т.п. В конкретных вариантах осуществления введение FLT3-связывающих белков по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей их, приводит к снижению роста опухолевых клеток *in vivo* по сравнению с контрольным антигенсвязывающим соединением по меньшей мере приблизительно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%, причем снижение роста опухоли приблизительно на 100% указывает на полный ответ и исчезновение опухоли. В следующих вариантах осуществления введение FLT3-связывающих белков по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей их, приводит к снижению роста опухолевых клеток *in vivo* по сравнению с контрольным антигенсвязывающим соединением приблизительно на 50-100%, приблизительно на 75-100% или приблизительно на 90-100%. В следующих вариантах осуществления введение FLT3-связывающих белков по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей их, приводит к снижению роста опухолевых клеток *in vivo* по сравнению с контрольным антигенсвязывающим соединением приблизительно на 50-60%, приблизительно на 60-70%, приблизительно на 70-80%, приблизительно на 80-90% или приблизительно на 90-100%.

[00185] В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению вводят для лечения неопластического состояния. В некоторых вариантах осуществления неопластические состояния являются доброкачественными или злокачественными; солидными опухолями или другим новообразованием крови; и в некоторых вариантах осуществления они выбраны из группы, включающей, но не

ограничивающейся ими: опухоли надпочечников, СПИД-ассоциированные злокачественные опухоли, альвеолярную саркому мягких тканей, астроцитарные опухоли, опухоли автономных ганглиев, рак мочевого пузыря (плоскоклеточная карцинома и переходно-клеточная карцинома), бластоцельные нарушения, рак кости (адамантинома, аневризматические костные кисты, остеохондрома, остеосаркома), злокачественные опухоли головного и спинного мозга, метастазирующие опухоли головного мозга, рак молочной железы, включая тройной негативный рак молочной железы, опухоли каротидного тельца, рак шейки матки, хондросаркому, хондрому, хромофобный почечноклеточный рак, светлоклеточную карциному, рак толстого кишечника, рак ободочной и прямой кишки, кожные доброкачественные фиброзные гистиоцитомы, десмопластические мелкоклеточные круглоклеточные опухоли, эпендимомы, эпителиальные нарушения, опухоли Юинга, внескелетную микоидную хондросаркому, несовершенный костный фиброгенез, фиброзную дисплазию кости, рак желчного пузыря и желчных протоков, рак желудка, желудочно-кишечное заболевание, гестационное трофобластическое заболевание, герминомы, нарушения желез, рак головы и шеи, гипоталамический, кишечный рак, опухоли из островковых клеток, саркому Капоши, рак почки (нефробластома, папиллярный почечноклеточный рак), лейкозы, липому/доброкачественные липоматозные опухоли, липосаркома/злокачественные липоматозные опухоли, рак печени (гепатобластома, печеночно-клеточная карцинома), лимфомы, рак легкого (мелкоклеточная карцинома, аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, крупноклеточная карцинома и т.д.), макрофагальные нарушения, медуллобластома, меланому, менингиомы, множественные эндокринные новообразования, множественную миелому, миелодиспластический синдром, нейробластома, нейроэндокринные опухоли, рак яичника, рак поджелудочной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, педиатрические злокачественные опухоли, опухоли оболочек периферических нервов, феохромоцитому, опухоли гипофиза, рак предстательной железы, заднюю увеальную меланому, редкие гематологические нарушения, метастазирующий рак почки, рабдоидную опухоль, рабдомиосаркому, саркомы, рак кожи, саркомы мягких тканей, плоскоклеточный рак, рак желудка, стромальные нарушения, синовиальную саркому, рак яичка, тимическую карциному, тимому, метастазирующий рак щитовидной железы и рак тела матки (карцинома шейки матки, карцинома эндометрия и лейомиома).

[00186] В определенных вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению используют в качестве терапии первой линии и вводят индивидуумам, которых ранее лечили от злокачественного состояния. В других вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению используют для лечения индивидуумов, которых ранее лечили (FLT3-связывающим белком по настоящему изобретению или другим средством против злокачественной опухоли) и у которых произошел рецидив или было определено, что они являются рефрактерными к предшествующему лечению. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие

белки по настоящему изобретению используют для лечения индивидуумов, которые имеют рецидивировавшие опухоли. В некоторых аспектах FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению вводят для лечения пролиферативного нарушения, включающего солидную опухоль, включая, но не ограничиваясь ими, опухоли надпочечников, печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичника, шейки матки, матки, пищевода, ободочной и прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого (как мелкоклеточные, так и немелкоклеточные), щитовидной железы, карциномы, саркомы, глиобластомы и различные опухоли головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению вводят индивидууму, страдающему от меланомы. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению используют для диагностики, мониторинга, лечения или предупреждения меланомы. Термин "меланома", как используют в рамках изобретения, включает все типы меланомы, включая, но не ограничиваясь ими, первичную меланому, злокачественную меланому, кожную меланому, внекожную меланому, меланому поверхностного распространения, полипоидную меланому, меланокарциномы, меланоэпителиомы, меланосаркомы, меланому *in situ*, узловую злокачественную меланому, злокачественную меланому лентиго, лентигинозную меланому, лентигинозную злокачественную меланому, мукозальную лентигинозную меланому, мукозальную меланому, акральную лентигинозную меланому, меланому мягких тканей, глазную меланому, инвазивную меланому, синдром семейных атипичных родинок и меланомы (FAM-M), десмопластическую злокачественную меланому или увеальную меланому. В некоторых вариантах осуществления возможными показаниями для введения FLT3-связывающих белков по настоящему изобретению или фармацевтических композиций, содержащих их, являются опухолевые заболевания, особенно эпителиальные злокачественные опухоли/карциномы, такие как рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак предстательной железы, рак головы и шеи, рак кожи, злокачественные опухоли мочеполовой системы, например, рак яичника, рак эндометрия, рак шейки матки и рак почки, рак легкого, рак желудка, рак тонкого кишечника, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, злокачественные опухоли желчных протоков, рак пищевода, рак слюнных желез и рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления введение FLT3-связывающих белков по настоящему изобретению или фармацевтических композиций, содержащих их, назначают против минимальной резидуальной болезни, такой как ранняя солидная опухоль, развернутая солидная опухоль или метастатическая солидная опухоль, которая характеризуется локальным и нелокальным рецидивом опухоли, вызванным выживанием единичных клеток.

[00187] В определенных аспектах FLT3-связывающие белки по изобретению включены в химерные рецепторы антигенов (CAR), и FLT3 CAR вводят в ходе терапии на основе CAR, эффективной для лечения злокачественной опухоли, такой как: гематологическая злокачественная опухоль, происходящая из любого из двух основных

ростков клеток крови, т.е. миелоидного роста клеток (из которого образуются гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки) или лимфоидный росток клеток (из которого образуются В-, Т-, НК-клетки и плазматиты), такие как все типы лейкозов, лимфом и миелом, например, AML; эпителиальные злокачественные опухоли/карциномы, такие как рак молочной железы; рак толстого кишечника, рак предстательной железы; рак головы и шеи; рак кожи; злокачественные опухоли мочеполовых путей, например, рак яичника, рак эндометрия, рак шейки матки и рак почки; рак легкого; рак желудка; рак тонкого кишечника; рак печени; рак поджелудочной железы; рак желчного пузыря; злокачественные опухоли желчных протоков; рак пищевода; рак слюнных желез и рак щитовидной железы; мелкоклеточный рак легкого; немелкоклеточный рак легкого (например, плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого или плоскоклеточный мелкоклеточный рак легкого) и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC).

[00188] Химерный рецептор антигена, как правило, представляет собой искусственно сконструированный гибридный белок или полипептид, содержащий или вмещающий антигенсвязывающий домен антитела, связанный с сигнальным доменом (например, сигнальный домен Т-клеток или домен активации Т-клеток). В некоторых вариантах осуществления CAR, содержащие FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению, могут обладать способностью к перенацеливанию специфичности и реактивности сенсibilизированных лимфоцитов (например, Т-клеток) в направлении FLT3-положительных клеток-мишеней не МНС-рестрицированным образом путем использования антигенсвязывающих свойств антител или их антигенсвязывающих фрагментов. Не МНС-рестрицированное распознавание антигена обеспечивает Т-клеткам, экспрессирующим CAR против FLT3, способность распознавать вызывающий опухоль FLT3 независимо от процессинга антигена, таким образом, обходя основной механизм ускользания опухоли. Более того, при экспрессии в Т-клетках CAR преимущественно не димеризуются с альфа- и бета-цепями эндогенного Т-клеточного рецептора (TCR). В некоторых вариантах осуществления описанные FLT3-связывающие белки вводят рефрактерным пациентам (т.е. пациентам, заболевание которых рецидивирует в ходе или вскоре после завершения курса первоначальной терапии); предрасположенным пациентам (т.е. пациентам, рецидив у которых возникает более чем через 2-3 месяца после первичной терапии); или пациентам, имеющим резистентность к средствам на основе платины (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин) и/или таксану (например, доцетаксел, паклитаксел, ларотаксел или кабазитаксел). В другом варианте осуществления описанные способы лечения на основе CAR против FLT3 являются эффективными в отношении лечения рака яичника, включая серозную карциному яичника и папиллярную серозную карциному яичника.

[00189] В другом варианте осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированные к FLT3 лимфоциты, или любую их комбинацию используют в поддерживающей терапии для

снижения или устранения вероятности рецидива опухоли после первичной манифестации заболевания. В некоторых случаях, нарушение лечат и первоначальную опухоль удаляют, уменьшают или иным образом сокращают, так чтобы пациент был бессимптомным или достиг ремиссии. В этот момент времени индивидууму вводят фармацевтически эффективные количества описанных FLT3-связывающих белков по настоящему изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированных к FLT3 лимфоцитов, или любой их комбинации один или несколько раз независимо от того, присутствуют ли незначительные признаки заболевания при использовании стандартных диагностических методик или они отсутствуют. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированные к FLT3 лимфоциты или любую их комбинацию вводят по регулярной схеме на протяжении некоторого периода времени, как например, каждую неделю, каждые две недели, раз в месяц, каждые шесть недель, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые шесть месяцев или ежегодно, например, для уменьшения возможности рецидива заболевания. Более того, в некоторых вариантах осуществления такие способы лечения проводят в течение периода, составляющего недели, месяца или годы, или даже неопределенно долго в зависимости от ответа пациента и клинических и диагностических параметров.

[00190] В другом варианте осуществления FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированные к FLT3 лимфоциты, или любую их комбинацию используют профилактически или в качестве адъювантной терапии для предупреждения или уменьшения вероятности метастазирования опухоли после процедуры уменьшения объема. Как используют в настоящем описании "процедура уменьшения объема" означает любую процедуру, технологию или способ, которые устраняют, снижают, лечат или смягчают опухоль или пролиферацию опухоли. Иллюстративные процедуры уменьшения объема включают, но не ограничиваются ими, хирургическую операцию, лучевую терапию (т.е. направленное излучение), химиотерапию, иммунотерапию или абляцию. В некоторых вариантах осуществления в соответствующих случаях FLT3-связывающие белки по настоящему изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированные к FLT3 лимфоциты, или любую их комбинацию вводят в соответствии с клиническими, диагностическими или лечебно-диагностическими процедурами для уменьшения метастазирования опухоли. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования сопровождается соответствующими диагностическими методиками или методиками мониторинга, которые позволяют его модифицировать.

[00191] Другие варианты осуществления изобретения включают введение FLT3-связывающего белка по изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированных к FLT3 лимфоцитов, или любой их комбинации индивидуумам, которые не имеют симптомов, но у которых есть риск развития пролиферативного нарушения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок по изобретению, CAR против FLT3 или сенсibilизированные к FLT3 лимфоциты, или

любую их комбинацию используют в профилактическом значении и вводят пациентам, которые были обследованы или протестированы и имеют один или несколько из известных факторов риска (например, геномные признаки, семейный анамнез, результаты тестов *in vivo* или *in vitro* и т.д.), но у которых не развилось новообразование. В таких случаях специалисты в данной области способны определить эффективный режим дозирования путем наблюдения или с помощью принятой клинической практики.

[00192] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем описании, FLT3-связывающие белки или композиции, как описано в настоящем описании, вводят в комбинации со способом лечения конкретного заболевания, нарушения или состояния. Способы включают, но не ограничиваются ими, способы терапии, вовлекающие антитела, низкомолекулярные соединения (например, химиотерапевтические средства), гормоны (стероидные, пептидные и т.п.), средства лучевой терапии (γ -лучи, рентгеновские лучи и/или направленная доставка радиоизотопов, микроволны, УФ-излучение и т.п.), способы генной терапии (например, антисмысловая терапия, ретровирусная терапия и т.п.) и другие способы иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, вводят в комбинации со средствами против диареи, противорвотными средствами, анальгетиками, опиоидными средствами и/или нестероидными противовоспалительными средствами. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, вводят в комбинации с противораковыми средствами. Неограничивающие примеры противораковых средств, которые могут использоваться в различных вариантах осуществления изобретения, включая фармацевтические композиции, и дозированные формы, и наборы по изобретению, включают: активин; акларубин; акозадола гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетепу; азотомидин; батимаSTAT; бензодепу; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрий; бропиримин; бусульфан; сактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дузомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромаТ; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрий; этанидозол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; флуороцитабин; фосквидон; фостриecin натрий; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид;

ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3; интерферон бета-I а; интерферон гамма-I b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; лектрозол; леупролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; мехлорэтамид гидрохлорид; магестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрий; порфирамицин; преднемустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрий; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спирумустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урацил мустард; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат; винлеурозина сульфат; винорелбина тартрат; винзолидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид. Другие примеры противораковых лекарственных средств включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфулвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; антагонисты ALL-ТК; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализующий морфогенетический белок-1; антиандрогены против карциномы предстательной железы; антиэстрогены; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азастерон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; бета-лактамы производные; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сулофоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; канарипокс II-2; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол;

карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретагастин А4; аналог комбретагастина; конагенин; крамбесцидин 816; криснато; криптофицин 8; криптофицин А производные; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнормспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; доказанол; долазетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогенов; антагонисты эстрогенов; этанидозол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордаунорубицина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперидин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-I; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомохаликондрин В; итасетрон; ясплакинолид; кагалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; леинамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; лектрозол; ингибирующий лейкоз фактор; лейкоцитарный альфа-интерферон; леупролид+эстроген+прогестерон; леупрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахарид-пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ингибитор HMG-CoA-редуктазы (такой как, но не ограничиваясь ими, ловастатин, правастатин, флувастатин, статин, симвастатин и аторвастатин); локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониразу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; двухцепочечные РНК с несоответствием оснований; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин-фибробластный фактор роста-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид А+клеточная стенка миобактерий sk; мопидамол; ингибитор гена множественной резистентности к лекарственным средствам; терапия на основе множественного опухолевого супрессора 1; противораковые средства на основе горчицы;

микапероксид В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилтризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдезин; пентосана полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрий; порфирамицин; преднизон; пропилен бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридокселированный гемоглобин-полиоксиэтилен; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы ras-фарнезилпротеинтрансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; ретеллиптин деметилированный; рений Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1, образующийся в ходе старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; натрия борокапнат; натрия фенилацетат; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стрипиамид; стромелизин ингибиторы; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного кишечинального пептида; сурадисту; сурамин; сваинсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрий; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтин; тимотринан; тиреостимулирующий гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексад; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; происходящий из мочеполовой пазухи ингибирующий рост

фактор; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторную систему, эритроцитатарную генную терапию; веларесол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; Vitaxin®; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатин стималамер. Дополнительными противораковыми лекарственными средствами являются 5-фторурацил и лейковорин. Эти два средства являются особенно пригодными, когда их используют в способах с использованием талидомида и ингибитора топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок по настоящему изобретению используют в комбинации с гемцитабином. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании, вводят до, в ходе или после хирургической операции.

[00193] Введение FLT3-связывающего белка, как описано в настоящем описании (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок), или фармацевтической композиции, содержащей его, в некоторых вариантах осуществления проводят известными способами, например, посредством инъекции или инфузии подкожным, внутривенным, внутривнутрибрюшинным, интрацеребральным, внутрикожным, внутримышечным, внутриглазным, внутриартериальным, интратекальным путем или внутрь очага повреждения, или посредством ингаляции или систем замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок), или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят посредством инфузии или болюсной инъекции. В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок), или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят через нос или легкое, например, в качестве жидкого или порошкового аэрозоля (лиофилизированный). В некоторых вариантах осуществления FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок), или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят внутривенно, парентерально или подкожно по желанию. При системном введении фармацевтическая композиция, содержащая FLT3-связывающий белок, как описано в настоящем описании (например, нацеленный на FLT3 триспецифический белок), является, например, стерильной, свободной от пирогенов, и находится в растворе, являющемся парентерально приемлемым с точки зрения pH, изотоничности и стабильности.

Способы детекции экспрессии FLT3 и диагностики FLT3-ассоциированной злокачественной опухоли

[00194] В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения предусматриваются наборы для детекции экспрессии FLT3 *in vitro* или *in vivo*. Наборы включают вышеуказанный FLT3-связывающий белок (например, FLT3-связывающий белок, содержащий меченое однодоменное антитело против FLT3 или его антигенсвязывающие фрагменты), и одно или несколько соединений для детекции метки. В некоторых вариантах осуществления метка выбрана из группы, состоящей из

флуоресцентной метки, ферментной метки, радиоактивной метки, активной метки ядерного магнитного резонанса, люминесцентной метки и хромофорной метки.

[00195] В некоторых случаях детекцию экспрессии FLT3 проводят в биологическом образце. Образец может представлять собой любой образец, включая, но не ограничиваясь ими, биоптат, образец аутопсии и патологического исследования. Биологические образцы также включают срезы тканей, например, замороженные срезы, полученные для гистологических целей. Кроме того, биологические образцы включают жидкости организма, такие как кровь, сыворотка, плазма, мокрота, спинномозговая жидкость или моча. Биологический образец, как правило, получают от млекопитающего, такого как человек или не являющийся человеком примат.

[00196] В одном варианте осуществления предусматривается способ определения того, имеет ли индивидуум злокачественную опухоль, путем приведения образца от индивидуума в контакт с однодоменным антителом против FLT3, как описано в настоящем описании; и детекции связывания однодоменного антитела с образцом. Повышение связывания антитела с образцом по сравнению со связыванием антитела с контрольным образцом идентифицирует индивидуума как имеющего злокачественную опухоль.

[00197] В другом варианте осуществления предусматривается способ подтверждения диагноза злокачественной опухоли у индивидуума путем приведения в контакт образца от индивидуума, у которого диагностирована злокачественная опухоль, с однодоменным антителом против FLT3, как описано в настоящем описании; и детекции связывания антитела с образцом. Повышение связывания антитела с образцом по сравнению со связыванием антитела с контрольным образцом подтверждает диагноз злокачественной опухоли у индивидуума.

[00198] В некоторых примерах описанных способов однодоменное антитело против FLT3 является прямо меченым. В некоторых примерах способы дополнительно включают приведение в контакт второго антитела, которое специфически связывает однодоменное антитело против FLT3, с образцом; и детекцию связывания второго антитела. Увеличение связывания второго антитела с образцом по сравнению со связыванием второго антитела с контрольным образцом обнаруживает состояние у индивидуума или подтверждает диагноз злокачественной опухоли у индивидуума. В некоторых случаях состояние представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, происходящую из любого из двух основных ростков клеток крови, т.е. миелоидного ростка клеток (из которого образуются гранулоциты, эритроциты, тромбоциты, макрофаги и тучные клетки) или лимфоидного ростка клеток (из которого образуются В-, Т-, NK-клетки и плазматиты), такую как все типы лейкозов, лимфом и миелом, например, AML. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль представляет собой нейроэндокринную злокачественную опухоль, рак предстательной железы, рак легкого, рак желудка, плоскоклеточную карциному, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, трижды негативный рак молочной железы или рак яичника

(такой как эпителиальная карцинома яичника) или любой другой тип злокачественной опухоли, которая экспрессирует FLT3. В некоторых примерах контрольный образец представляет собой образец индивидуума без злокачественной опухоли. В конкретных примерах образец представляет собой образец крови или ткани.

[00199] В некоторых случаях, антитело, которое связывает (например, специфически связывает) FLT3, является прямо меченым поддающейся детекции меткой. В другом варианте осуществления антитело, которое связывает (например, специфически связывает) FLT3 (первое антитело), является немеченым, и второе антитело или другая молекула, которые могут связываться с антителом, которое специфически связывает FLT3, являются мечеными. Второе антитело выбирают так, чтобы оно было способно специфически связывать конкретный вид и класс первого антитела. Например, если первое антитело представляет собой IgG ламы, тогда второе антитело может представлять собой антитело против IgG ламы. Другие молекулы, которые могут связываться с антителами, включают, но не ограничиваются ими, белок А и белок G, оба из которых доступны коммерчески. Подходящие метки для антитела или вторичного антитела описаны выше и включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы, магнитные средства и радиоактивные материалы. Неограничивающие примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу или ацетилхолинэстеразу. Неограничивающие примеры подходящих комплексов простетических групп включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин. Неограничивающие примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин. Неограничивающим иллюстративным люминесцентным материалом является люминол; неограничивающим иллюстративным магнитным агентом является гадолиний, и неограничивающие иллюстративные радиоактивные метки включают 125I, 131I, 35S или 3H.

[00200] В альтернативном варианте осуществления FLT3 можно анализировать в биологическом образце посредством конкурентного иммуноанализа с использованием стандартов FLT3, меченных поддающимся детекции веществом, и немеченого антитела, которое специфически связывает FLT3. В этом анализе биологический образец, меченые стандарты FLT3 и антитело, которое специфически связывает FLT3, комбинируют и определяют количество меченого стандарта FLT3, связанного с немеченым антителом. Количество FLT3 в биологическом образце обратно пропорционально количеству меченого стандарта FLT3, связанного с антителом, которое специфически связывает FLT3.

[00201] Способы иммуноанализа и способ, описанный в настоящем описании, можно использовать для ряда целей. В одном варианте осуществления антитело, которое специфически связывает FLT3, можно использовать для детекции продуцирования FLT3 в клетках в клеточной культуре. В другом варианте осуществления антитело можно

использовать для детекции количества FLT3 в биологическом образце, таком как образец ткани, или образец крови или сыворотки. В некоторых примерах FLT3 представляет собой FLT3 клеточной поверхности. В других примерах FLT3 представляет собой растворимый FLT3 (например, FLT3 в супернатанте клеточной культуры или растворимый FLT3 в образце жидкости организма, такой как образец крови или сыворотки).

[00202] В одном варианте осуществления предусматривается набор для детекции FLT3 в биологическом образце, таком как образец крови или образец ткани. Например, для подтверждения диагноза злокачественной опухоли у индивидуума можно проводить биопсию для получения образца ткани для гистологического исследования. Альтернативно можно получать образец крови для детекции присутствия растворимого белка FLT3 или фрагмента. Наборы для детекции полипептида, как правило, содержат однодоменное антитело в соответствии с настоящим изобретением, которое специфически связывает FLT3. В некоторых вариантах осуществления в набор включен фрагмент антитела, такой как scFv-фрагмент, VH-домен или Fab. В следующем варианте осуществления антитело является меченым (например, посредством флуоресцентной, радиоактивной или ферментной метки).

[00203] В одном варианте осуществления набор включает инструкции, на которых описаны способы применения антитела, которое связывает FLT3. Инструкции могут быть письменными, в электронной форме (такой как компьютерная дискета или компакт-диск), могут быть визуальными (такие как видеофайлы), или могут быть предоставлены через электронную сеть, например, через интернет, всемирную компьютерную сеть, внутреннюю сеть или другую сеть. Наборы также могут включать дополнительные компоненты для облегчения конкретного применения, для которого предназначен набор. Таким образом, например, набор может дополнительно содержать средства для детекции метки (такие как субстраты ферментов для ферментных меток, наборы фильтров для детекции флуоресцентных меток, соответствующие вторичные метки, такие как вторичное антитело, и т.п.). Кроме того, наборы могут включать буферы и другие реагенты, обычно используемые для применения конкретного способа на практике. Такие наборы и соответствующее содержимое хорошо известны специалистам в данной области.

[00204] В одном варианте осуществления диагностический набор включает набор для иммуноанализа. Хотя детали иммуноанализа могут варьироваться в зависимости от конкретного используемого формата, способ детекции FLT3 в биологическом образце, как правило, включает стадии приведения биологического образца в контакт с антителом, которое специфически реагирует в иммунологически реактивных условиях с полипептидом FLT3. Антителу позволяют специфически связываться в иммунологически реактивных условиях для формирования иммунного комплекса, и проводят детекцию присутствия иммунного комплекса (связанного антитела) прямо или непрямо.

[00205] Способы определения наличия или отсутствия маркера клеточной поверхности хорошо известны в данной области. Например, антитела могут быть конъюгированы с другими соединениями, включая, но не ограничиваясь ими, ферменты,

магнитные шарики, коллоидные магнитные шарики, гаптены, флуорохромы, соединения металлов, радиоактивные соединения или лекарственные средства. Антитела также можно использовать в способах иммуноанализа, таких как, но не ограничиваясь ими, радиоиммунный анализ (RIA), ELISA или иммуногистохимический анализ. Антитела также можно использовать для активированной флуоресценцией сортировки клеток (FACS). В FACS используется множество цветных каналов, низкоугольные и тупоконечные каналы для детекции рассеяния света, и импедансные каналы, помимо многих других более сложных уровней детекции, для отделения или сортировки клеток. См. патент США № 5061620). В этих анализах можно использовать любое из однодоменных антител, которые связывают FLT3, как описано в настоящем описании. Таким образом, антитела могут быть использованы в общепринятом иммуноанализе, включая, но не ограничиваясь ими, ELISA, RIA, FACS, иммуногистохимию тканей, вестерн-блоттинг или иммунопреципитацию.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Скрининг библиотеки фагового дисплея для идентификации FLT3-связывающих доменов

[00206] Лам иммунизировали очищенным белком FLT3, экспрессированным в клетках Expi293. Библиотеку фагового дисплея для экспрессии переменных доменов тяжелой цепи антител конструировали из циркулирующих В-клеток, полученных от иммунизированных лам (см. van der Linden, de Geus, Stok, Bos, van Wassenaar, Verrips and Frenken. 2000. J Immunol Methods 240:185-195). Клоны фагов подвергали скринингу в отношении связывания с FLT3 путем экспрессии белков лампы против FLT3 в *E. coli*, получения периплазматических экстрактов и проведения колориметрических ELISA. Было идентифицировано семьдесят уникальных последовательностей только тяжелой цепи (SEQ ID No: 1-70), которые генерировали сигнал при скрининге ELISA с белком FLT3 человека (данные приведены в таблице 2) относительно контрольных лунок, в которых отсутствовал белок FLT3. Последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 для этих переменных доменов тяжелой цепи приведены в таблице 1 выше.

[00207] **Таблица 2: Связывание антител лампы против FLT3 человека с FLT3 человека в анализе ELISA** (числовые величины в таблице 2 соответствуют данным поглощения для колориметрического ELISA)

Наименование последовательности	ELISA для FLT3	ELISA для контроля	FLT3/контроль
FLL101	1,7	0,5	3
FLL103	3,8	0,1	28
FLL116	1,1	0,2	5
FLL125	2,1	0,1	17
FLL129	2,6	0,3	9
FLL137	1,8	0,2	8

Наименование последовательности	ELISA для FLT3	ELISA для контроля	FLT3/контроль
FLL14	1,8	0,4	5
FLL146	0,9	0,2	4
FLL158	2,1	0,1	17
FLL179	3,7	0,2	17
FLL181	3,2	0,6	5
FLL187	1,9	0,1	18
FLL32	1,6	0,3	5
FLL51	2,9	0,2	16
FLL55	2,0	0,3	6
FLL77	4,0	0,2	22
FLL97	1,4	0,2	7
FLL21	3,3	0,2	20
FLL57	1,4	0,2	9
FLL62	0,5	0,1	5
FLL79	0,6	0,1	4
FLL86	1,9	0,1	15
FLL112	3,6	0,1	34
FLL142	4,0	0,3	15
FLL143	4,0	0,1	47
FLL154	4,0	0,5	8
FLL168	4,0	0,1	28
FLL170	4,0	0,1	38
FLL188	4,0	0,1	51
FLL40	4,0	0,2	21
FLL6	3,8	0,2	16
FLL75	4,0	0,2	19
FLL83	3,8	0,1	35
FLL94	4,0	0,8	5
FLL99	3,7	0,3	13
FLL38	4,0	0,1	45
FLL53	3,9	0,2	17
FLL553	3,7	0,1	37

Наименование последовательности	ELISA для FLT3	ELISA для контроля	FLT3/контроль
FLL74	3,9	0,7	6
FLL102	3,7	0,1	37
FLL122	4,0	0,2	26
FLL134	1,3	0,1	15
FLL153	1,4	0,1	15
FLL41	0,8	0,2	5
FLL67	2,7	0,2	12
FLL92	4,0	0,2	25
FLL71	1,9	0,2	9
FLL8	3,3	0,2	14
FLL84	1,3	0,3	4
FLL107	3,8	0,3	11
FLL141	4,0	0,1	28
FLL34	4,0	0,1	39
FLL4	3,7	0,1	43
FLL61	3,9	0,2	25
FLL78	4,0	0,1	27
FLL1	3,4	0,3	11
FLL26	2,9	0,8	4
FLL160	0,7	0,1	9
FLL173	0,5	0,1	6
FLL178	4,0	0,1	48
FLL27	4,0	0,4	10
FLL190	4,0	0,1	43
FLL43	2,0	0,2	12
FLL15	2,5	0,1	31
FLL45	4,0	0,1	28
FLL39	1,9	0,2	12
FLL177	4,0	0,1	54
FLL823	3,6	0,9	4
FLL76	0,5	0,1	5
FLL822	4,0	0,2	17

Пример 2: Включение FLT3-связывающих однодоменных антител только из тяжелой цепи в нацеленные на FLT3 мультиспецифические белки и анализ зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности

[00208] Последовательности антител против FLT3 клонировали в конструкции ДНК для экспрессии рекомбинантных мультиспецифических белков (SEQ ID No: 196-266). Кодированные последовательности мультиспецифических белков содержали сигнальный пептид для секреции из клеток, один из переменных доменов антитела против FLT3 (SEQ ID No: 1-70), гуманизированный переменный домен однодоменного антитела против альбумина (SEQ ID No: 372), гуманизированный scFv-фрагмент антитела против CD3 (SEQ ID No: 373) и повтор последовательностей из шести остатков гистидина (SEQ ID No: 374). В точке соединения между доменами антител была встроена линкерная последовательность (SEQ ID No: 375). Этими мультиспецифическими белковыми конструкциями против FLT3/против альбумина/против CD3 трансфицировали клетки Eхрi293 (Life Technologies). Количество мультиспецифического белка в кондиционированной среде трансфицированных клеток Eхрi293 количественно определяли с использованием устройства Octet с наконечниками с белком А с использованием мультиспецифического белка сходной молекулярной массы с белками против FLT3/против альбумина/против CD3 в качестве стандарта.

[00209] Кондиционированные среды тестировали в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности (См. Nazarian AA, Archibeque IL, Nguyen YH, Wang P, Sinclair AM, Powers DA. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27). В этом анализе меченные люциферазой клетки MV-4-11 (бифинотипическая линия клеток миеломоноцитарного В-клеточного лейкоза, ATCC® CRL-9591™), которые экспрессируют FLT3, комбинировали с очищенными Т-клетками человека и титром мультиспецифического белка против FLT3/против альбумина/против CD3. Если мультиспецифический белок нацеливает Т-клетки на уничтожение клеток MV-4-11, сигнал в люциферазном анализе, проводимом через 48 часов после начала эксперимента, должен снижаться. На **фиг.1-11** представлены графики результатов жизнеспособности TDCC. Величины EC₅₀ из анализа TDCC приведены в таблицах 3 и 4. Наиболее эффективная молекула имела величину EC₅₀ 3 пМ. Отрицательный контроль для анализа TDCC представлял собой белок против GFP/против альбумин/против CD3, и этот белок не нацеливал Т-клетки на уничтожение клеток MV-4-11, за исключением небольшой активности при наиболее высокой протестированной концентрации (например, **фиг.10 и 21**). Поскольку мультиспецифические белки содержат домен против альбумина, анализ TDCC также проводили в присутствии 15 мг/мл сывороточного альбумина человека (HSA) для определения направленного уничтожения Т-клеток в связанном с альбумином состоянии (**фиг.12-21**). Для всех протестированных нацеленных на FLT3 мультиспецифических белков величины EC₅₀ для направленного уничтожения Т-клеток возрастали в присутствии HSA (таблица 3), и также были определены относительно величин EC₅₀ для направленного уничтожения Т-клеток в присутствии бычьего сывороточного альбумина (BSA) (**фиг.1-11 и таблицы 3 и 4**). Домен

против альбумина в мультиспецифических белках не связывается с BSA (данные не представлены).

[00210] Таблица 3: Величины EC₅₀ для перенацеленного уничтожения Т-клетками клеток MV-4-11 с использованием мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих последовательности ламы против FLT3 (n/a указывает на недостаточную активность для вычисления EC₅₀ с использованием протестированных концентраций белков)

Связывающая структура	FLT3 EC₅₀ (пМ)	EC₅₀ с HSA (пМ)
FLL21	169	1182
FLL57	384	3119
FLL62	619	6816
FLL1	56	888
FLL103	141	1355
FLL107	11	85
FLL112	136	1330
FLL125	330	1717
FLL129	1168	n/a
FLL137	705	n/a
FLL14	257	1147
FLL141	16	77
FLL142	233	984
FLL143	70	345
FLL146	989	5678
FLL15	108	613
FLL154	152	818
FLL158	546	1973
FLL160	n/a	n/a
FLL168	77	383
FLL173	n/a	n/a
FLL177	n/a	n/a
FLL178	n/a	n/a
FLL179	176	1162
FLL190	37	239
FLL26	136	1186

Связывающая структура	FLT3	EC₅₀ (нМ)	EC₅₀ с HSA (нМ)
FLL32		175	1172
FLL34		17	170
FLL38		104	814
FLL39		1387	n/a
FLL4		21	181
FLL40		69	601
FLL43		223	1478
FLL45		407	n/a
FLL51		906	4649
FLL53		n/a	n/a
FLL55		192	1077
FLL6		201	1859
FLL61		39	424
FLL75		224	2102
FLL76		n/a	n/a
FLL77		224	1582
FLL78		21	194
FLL82		1185	n/a
FLL822		n/a	n/a
FLL83		134	1274
FLL94		202	2836
FLL99		202	1746

[00211] Таблица 4: величины EC₅₀ для перенацеленного уничтожения Т-клетками клеток MV-4-11 с использованием мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих последовательности лампы против FLT3

Связывающая структура	FLT3	EC₅₀ с BSA (нМ)	EC₅₀ с HSA (нМ)
FLL8		26	680
FLL41		380	2200
FLL71		83	1900
FLL92		3	53

FLL134	66	1700
FLL153	150	3000

Пример 3: Гуманизированные однодоменные антитела против FLT3 только из тяжелой цепи и мультиспецифические белки, содержащие их

[00212] Семь последовательностей антител ламы против FLT3 гуманизировали путем трансплантации их последовательностей CDR в последовательности зародышевой линии человека при сохранении некоторых последовательностей каркасной области ламы чтобы гарантировать, что антитела не утратят активность (SEQ ID No: 71-76; 389-390). Эти восемь гуманизированных последовательностей клонировали в экспрессирующие конструкции для экспрессии мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3 (SEQ ID No: 267-272; 391-392) в клетках CHO. Конструкциями стабильно трансфицировали клетки CHO и совокупность стабильных трансфектантов использовали для экспрессии мультиспецифических белков. Аффинную и мультимодальную хроматографию использовали для очистки мультиспецифических белков из среды, кондиционированной CHO. SDS-PAGE очищенных белков (**фиг.23**) продемонстрировал, что белки были очищены до чистоты более 95%. Очищенные белки также анализировали посредством аналитической эксклюзионной хроматографии, и было обнаружено, что они на 99% состояли из мономеров (данные не представлены). Эти очищенные белки тестировали в анализе TDCC, как описано в примере 2, с использованием экспрессирующих FLT3 клеток MV-4-11 (клеточная линия острого миелоидного лейкоза) и клеток EOL1 (клеточная линия острого миелоидного (эозинофильного) лейкоза). Анализ проводили в присутствии 15 мг/мл BSA или 15 мг/мл HSA для измерения направленного уничтожения клеток в связанном с альбумином состоянии. Поскольку домен против альбумина в этих мультиспецифических белках не связывается с BSA на поддающемся измерению уровне, BSA служил в качестве отрицательного контроля для добавления HSA. Результаты этих анализов TDCC приведены на графике на **фиг.24-27** и **фиг.38-39**, и величины EC_{50} для направленного уничтожения Т-клеток приведены в **таблице 5** и **таблице 6**. Данные MV-4-11 на **фиг.24-25** и **фиг.38-39** и соответствующие величины EC_{50} в **таблицах 5** и **6** соответствуют результатам анализа, проведенного с использованием Т-клеток, полученных от двух разных доноров Т-клеток. Мощное направленное уничтожение Т-клеток наблюдали для обеих клеточных линий в отсутствие HSA с величинами EC_{50} в диапазоне от 1,6 пМ до 22 пМ. При добавлении HSA величины EC_{50} возрастали, находясь в диапазоне от 10 пМ до 408 пМ. Очищенные белки также тестировали в анализе TDCC с экспрессирующими FLT3 клетками THP1 (острый моноцитарный лейкоз) в отсутствие или в присутствии 15 мг/мл HSA (**фиг.30** и **31**) с экспрессирующими FLT3 клетками MOLM13 (острый миелоидный лейкоз) и HL60 (лейкоз человека) (**фиг.32** и **33**) в присутствии 15 мг/мл HSA. Величины EC_{50} , вычисленные из этих данных анализа TDCC, также приведены в **таблице 5**. В случае клеток THP1 величины EC_{50} находились в диапазоне от 23 пМ до 268 пМ в отсутствие HSA и от 46 пМ до 856 пМ в присутствии HSA. В случае клеток MOLM13 в присутствии

HSA величины EC_{50} находились в диапазоне от 30 пМ до 229 пМ, и в случае клеток HL60 в присутствии HSA величины EC_{50} находились в диапазоне от 551 пМ до 5478 пМ. По сравнению со всеми другими клеточными линиями эффективность направленного уничтожения Т-клеток посредством FLT3 TriTAC в случае клеток HL60 была менее высокой. Ожидается, что, если бы жизнеспособность клеток HL60 определили в более поздний момент времени, например, через 72 или 96 часов, эта величина уничтожения была бы более высокой и уничтожение было бы более эффективным. Отрицательный контрольный белок против GFP/против альбумина/против белка CD3 не имел активности в этом анализе TDCC за исключением незначительного уровня уничтожения при наивысших протестированных концентрациях (>10 нМ).

[00213] Таблица 5: Величины EC_{50} для перенацеленного уничтожения Т-клетками клеток MV-4-11, EOL1, THP1, MOLM13 и HL60 с использованием очищенных мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих гуманизированные последовательности против FLT3

Связывающая FLT3 структура	EOL1 EC_{50} (пМ)	EOL1 +HSA EC_{50} (пМ)	MV-4-11 EC_{50} (пМ)	MV-4-11+HSA EC_{50} (пМ)	TH	THP	MOLM	HL6
					P1 EC_{50} (пМ)	1+HS A EC_{50} (пМ)	- 13+HSA EC_{50} (пМ)	0+H SA EC_{50} (пМ)
FLH107	1,6	10	5,9	47	23	46	30	551
FLH141	3,5	24	9,6	119	25	118	54	1634
FLH19C	9,4	47	16	184	155	458	90	1518
FLH34	3	22	8,5	91	28	127	47	1027
FLH4	4,2	27	9,7	90	38	179	69	1828
FLH78	5,2	35	12	101	51	221	97	1702
FLH92a	Не тестировали	Не тестировали	Не тестировали	Не тестировали	268	856	188	3876
FLH92b	Не тестировали	Не тестировали	Не тестировали	Не тестировали	109	461	229	5478

[00214] Таблица 6: Величины EC_{50} для перенацеленного уничтожения Т-клетками клеток MV-4-11 с использованием очищенных мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих гуманизированные последовательности против FLT3

Связывающая FLT3	MV-4-11 EC_{50} (пМ)	MV-4-11+HSA EC_{50} (пМ)
------------------	------------------------	----------------------------

структура		
FLH107	2,4	90
FLH141	1,7	45
FLH19C	6,9	224
FLH34	2	124
FLH4	1,9	92
FLH78	2,2	104
FLH92a	22	408
FLH92b	17	390

Пример 4: Определение аффинности мультиспецифических белков против FLT3

[00215] Аффинность очищенных мультиспецифических белков в отношении FLT3 человека и яванского макака определяли с использованием устройства Octet с наконечниками со стрептавидином, в которое был загружен биотинилированный белок FLT3 человека или яванского макака. Затем наконечники инкубировали с растворами, содержащими 50, 16,7, 5,6 или 1,9 нМ мультиспецифического белка. Аффинность (K_D), приведенную в таблице 7, вычисляли путем измерения константы скорости ассоциации и константы скорости диссоциации для связывания мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3 с иммобилизованными биотинилированными белками FLT3. Мультиспецифические белки связывались с FLT3 человека с аффинностью в диапазоне от 0,7 до 8,1 нМ, и они связывались с FLT3 яванского макака с аффинностью в диапазоне от 2,7 до 214 нМ.

[00216] **Таблица 7: Аффинность очищенных мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих гуманизированные последовательности против FLT3, в отношении FLT3 человека или яванского макака**

Связывающаяся с FLT3 структура	K_D человека (нМ)	K_D яванского макака (нМ)	Яванского макака/человека (кратность изменения)
FLH107	0,7	10	14,3
FLH19C	1,9	2,7	1,4
FLH141	1,9	35	18,4
FLH34	2,1	19	9,0
FLH4	3,7	214	57,8
FLH78	4,1	161	39,3

FLH92a	8,1	11,8	1,5
FLH92b	4,9	7,8	1,6

[00217] Дополнительное определение аффинности проводили с использованием кондиционированной среды из примера 2 с известными концентрациями мультиспецифических белков против FLT3/против CD3. Протестированные мультиспецифические белки содержали последовательности ламы против FLT3: FLL8, FLL41, FLL71, FLL92, FLL134 или FLL153. Устройство Octet с наконечниками со стрептавидином загружали биотинилированным белком FLT3 человека или яванского макака, и вычисляли величины K_D для связывания FLT3 путем измерения константы скорости ассоциации и константы скорости диссоциации для связывания мультиспецифических белков против FLT3/против CD3 с биотинилированными белками FLT3. Измерение аффинности проводили с использованием единой концентрации 50 нМ мультиспецифических белков против FLT3/против CD3, что позволяло ранговое упорядочивание эффективности. Измеренная относительная аффинность приведена в **таблице 8**. Мультиспецифические белки связывались с FLT3 человека с величинами K_D в диапазоне от 1,4 до 41 нМ и с FLT3 яванского макака с величинами K_D в диапазоне от 2 до 102 нМ.

[00218] **Таблица 8: Относительная аффинность очищенных мультиспецифических белков против FLT3/против альбумина/против CD3, содержащих последовательности ламы против FLT3, в отношении FLT3 человека или яванского макака**

Связывающая FLT3 структура	K_D человека (нМ)	K_D яванского макака (нМ)	Яванского макака/человека (кратность изменения)
FLL8	9,3	18	1,9
FLL41	31	34	1,1
FLL71	18	26	1,4
FLL92	1,4	2	1,4
FLL134	18	24	1,3
FLL153	41	102	2,5

Пример 5: Регрессия и ингибирование опухоли в модели с ортотопным ксенотрансплантатом EOL1

[00219] Исследование эффективности *in vivo* иллюстративного нацеленного на FLT3 мультиспецифического белка по настоящему изобретению проводят с использованием ортотопной модели на EOL1, экспрессирующих люциферазу и GFP. Клетки EOL1 LucGFP инъецируют внутривенно через хвостовую вену самкам Nod/Scid/IL2Rg^{-/-} (NSG) в возрасте 6-8 недель. Для обеспечения мониторинга

					(ч)		
10 мкг/кг	0,5	5,44	279	373	85,9	0,0805	10,0
100 мкг/кг	0,5	94,1	4520	5450	75,4	0,0555	6,06
1000 мкг/кг	2	846	35600	61200	147	0,0493	10,4

[00223] Для определения того, нацеливал ли FLT3 TrITAC T-клетки яванского макака на уничтожение эндогенных экспрессирующих FLT3 яванского макака клеток, растворимый FLT3L в сыворотке и РНК FLT3 в цельной крови количественно определяли в образце, полученном в фармакокинетического испытания, описанном выше. Ожидалось, что истощение FLT3-экспрессирующих клеток приведет к повышению уровня растворимого FLT3L (см. Brauchle et al. Mol Cancer Ther 2020;19:1875-88). Для определения уровней FLT3 в образцах сыворотки, полученных в разные моменты времени, использовали электрохемилюминесцентный ELISA, специфичный в отношении FLT3L не являющегося человеком примата (Meso Scale Discovery) (фиг.35). С использованием групп доз 100 и 1000 мкг/кг уровень растворимого FLT3L возрастал с течением времени в ходе испытания. Один из двух индивидуумов в группе дозы 10 мкг/кг имел небольшое повышение FLT3L в моменты времени 72 и 144 часа, которое возвращалось к уровням до дозирования в момент времени 336 часов. Если происходило истощение FLT3-экспрессирующих клеток в цельной крови или костном мозге, тогда ожидалось, что произойдет истощение FLT3-транскриптов из РНК, очищенной из цельной крови или костного мозга. РНК очищали из цельной крови или костного мозга с использованием наборов (Qiagen), кДНК получали посредством реакции обратной транскрипции и кПЦР использовали для определения количества присутствующего FLT3 с использованием способа кПЦР со стандартной кривой. В качестве гена домашнего хозяйства для реакций кПЦР использовали FNTA. На фиг.36 нанесены уровни FTL3, нормализованные к FNTA, для образцов крови, выделенных из групп 100 и 1000 мкг/кг. На фиг.37 нанесены на график уровни РНК FTL3, нормализованные к FNTA, для образцов костного мозга, выделенных из групп 100 и 1000 мкг/кг. По сравнению с образцами, полученными до дозирования, уровень РНК FLT3 был значительно снижен во все измеренные моменты времени. Объединенные данные РНК FLT3L и FLT3 указывают на то, что FLT3 TrITAC, когда его дозировали в количестве 100 и 1000 мкг/кг, устраняли экспрессирующие FLT3 клетки у яванских макаков.

[00224] В то время как предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения показаны и описаны в настоящем описании, специалистам в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примеров. Многочисленные вариации, изменения и замены станут понятными специалистам в данной области без отклонения от изобретения. Следует понимать, что

различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем описании, можно использовать при применении настоящего изобретения на практике. Подразумевается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры в объеме этой формулы изобретения и их эквиваленты охватываются ей.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO:	Описание последовательности	Наименование последовательности	Аминокислотная последовательность
1	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL101	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNNLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGT QVTVSS
2	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL103	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCEASGP TFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITRD SNSFYADSVKGRFAVSRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSS
3	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL116	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSS
4	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL125	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
5	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL129	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSASYIDWYRQAPGNEREWVAQITR GGDSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSS

6	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL137	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFNNYAMDWFRQAPGKQREWVAQITR DSSSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSS
7	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL14	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRLLSYWGQGTQ VTVSS
8	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL146	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DDTSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNNLRPEDTAVYYCRLLSFWGQGTQ VTVSS
9	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL158	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGS TFGRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITS GGNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYL QMNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQ VTVSS
10	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL179	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCKASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DGSSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRILSDWGQGTQ VTVSS
11	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL181	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASG VTFSASYIDWYRQAPGNEREWVAQITR GGDSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSS
12	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL187	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGV TFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITRD SNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQV TVSS

13	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL32	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCQASG VTFNINYIDWYRQAPGRQREWVAQITR DSTRFYADSVKGRFAISRDNAMVY LQLNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQ VTVSS
14	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL51	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF DFSISYIDWYRQAPGNEREWVAQITRG GDSFYADSVKGRFAISRDNAMNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQV TVSS
15	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL55	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSA GNTHYEPSLKGRFTISRDNAMNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
16	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL77	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGV TFSISYIDWYRQAPGNEREWVAQITRG GDSFYADSVKGRFAISRDNAMNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQV TVSS
17	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL97	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAVSRDNAMNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGT QVTVSS
18	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL21	QVQLQESGGGLVQPGGSLTLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNAMNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
19	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL57	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSKNYIDWYRQAPGKQREWVAQITS GGNTHYEPSLKGRFTISRDNAMNTAYL QMNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQ VTVSS

20	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL62	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TSSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
21	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL79	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCSASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
22	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL86	QVQLQESGGGLVQPGDPLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSS
23	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL112	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW AGGRTHYEDSVKGRFTIHRDNANTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVSRAYD GIWYSGGDYWGQGTQVTVSS
24	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL142	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW DGGRTHYADFVKGRFTISRDNANTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DSKWYSGGDYWGQGTQVTVSS
25	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL143	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW VGGRTHYADSVKGRFTISRDNANTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DGNWYSGGDYWGQGTQVTVSS
26	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL154	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGRTHYADSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARAYD GNWYSRGDYWGQGTQVTVSS

27	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL168	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAFSGR TFSGFGTGWFRQAPEKEREVAAISWD GGRTHYADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMDSLKPEDTAIYYCAAQVSRAVDGR WYSAVDYWGRGTQVTVSS
28	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL170	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARAYDS SWYSRGDYWGQGTQVTVSS
29	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL188	QVQLQESGGGLVQAGGSLGLSCAVSG RTFSFGTGWFRQPPEKEREVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDNKNTVF LQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAYDS RWYSSGDYWGQGTQVTVSS
30	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL40	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNKNTVS LVYLLQMNSLKPDDTAVYYCAGQVAR AYDSSWYSRGDYLGQGTQVTVSS
31	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL6	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSFGTGWFRQAPGKEREVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDNAANTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAGQVSRAVD SMWYGRDDYWGQGTQVTVSS
32	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL75	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNKNTVN LVYLLQMNDLRPEDTAVYYCAGQVAR AYDSNWYSRGDYWGQGTQVTVSS
33	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDAENTVY LEMNSLKPEDTAVYICAGQVSRAVD SNWYSRDDYWGQGTQVTVSS

34	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL94	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPEKEREVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAIYYCAGQVARAYD TRWYSRGDYWGQGTQVTVSS
35	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL99	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW DGGRTHYADFVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DSRWYSSGDYWGQGTQVTVSS
36	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL38	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAVS WGGTTEIADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMSSLKPGDTAVYYCAGQVARAYD SRWYSRGDYWGQGTQVTVSS
37	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL53	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAVSQ SGGTTHYADSVKGRFTISRDNKNTET LVYLQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARA YDSSWYARGDYWGQGTQVTVSS
38	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL553	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNKNTVN LVYLQMNSLRPEDTAVYYCAGQVARA YDSNWYSRGDYWGQGTQVTVSS
39	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCRFSGR TFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISWA GGRTHYEDSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCAVQVSRAVDGI WYSSGDYWGQGTQVTVSS
40	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL102	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERKLIAGISR SGGRTYAESVKGRFTISRDNKNTVY LQMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSS

41	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL122	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERELIAGISR SGGRITYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSS
42	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL134	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGG TFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRNS GRITYYAESVKGRFTISRDNANTVYLQ MNTLRPDDTAVYYCAAARYFTRDAIY TSGDDYDYWGQGTQVTASS
43	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL153	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGVSR NSGRITYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKPDDTGVYYCAAARYFTRDA VYTSGDDYDYWGQGTQVTVSS
44	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL41	QVQLQESGGGLVQLGDSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGREREFIAGISRS GGRTITYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSS
45	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL67	QVQLQESGGGLVQLGDSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRS GGRTITYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSS
46	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL92	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERELIAGISR SGGRITYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKSDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSS
47	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL71	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRN SGRTITYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTRDAV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSS

48	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL8	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRN SGRITYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTRDVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSS
49	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL84	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRS GGRITYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSS
50	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL107	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAIS WSGSNTYYADSVKGRFTISRDNANT VYLQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRV VVTTPPVVKYWGQGTQVTVSS
51	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL141	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGMEREFVAAIS WSGYSTYYADSVKGRFTISRDDAKNT VYLQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRV VVTTPPVVKYWGQGTQVTVSS
52	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL34	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYALGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGNTYYADSVKGRFTISRDDAKNTVY LQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPPVVKYWGQGTQVTVSS
53	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL4	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASER TFSSYTMGWFRQAPGKEREFVAAMSW SGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTVY LQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPPVVKYWGQGTQVTVSS
54	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL61	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASER TFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISWS GGSTYYADSVKGRFTISRDNANTVYL QMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPIVKYWGQGTQVTVSS

55	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL78	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGKEREVAAIS WGSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTV YLLMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVV VTTTPVVKYWGQGTQVTVSS
56	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSTLTVAWFRQAPGKEREVVASIPS GSNTGYAESVKGRFTISRDIKNTVYL QMNSLKPEDTAMYFCAARIYFGSSRGY DYWGQGTQVTVSS
57	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL26	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFTTYTVAWFRQAPGKEREFVVASIPT GSNTAYAESVKGRFTISRGNKNTVYL QMNSLKPEDTAMYYCAARTYFGSSRG YDYWGQGTQVTVSS
58	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL160	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCATSGR TFNLYRVGWFRQAPGKEREFVARITWS ADITQYADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAIYYCATTLRKSSGIYH VDDYDDWGQGTQVTVSS
59	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL173	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCATSGR TFNLYRVGWFRQAPGKEREFVARITWS ADITQYTDSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAIYYCATTLRKSSGIYH TDDYDYWGQGTQVTVSS
60	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL178	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISS GGYKIGYTDSTKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLTAEDTAVYYCAKGTQWSWS LRDNTSRGQGTQVTVSS
61	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL27	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCKASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISSG GYKIGYTDSTKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLNAEDTAVYYCAKGTQWSWAL RDSTSRGQGTQVTVSS

62	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL190	QVQLQESGGGLVQAGGSLTSLCTASGS TFSINHFSWYRQAPGKQRELVAFISSDG VSIDVESVKGRFTISGDNDKNTAYLQM NGLKPEDTAVYYCYIRGFWGQGTQVT VSS
63	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL43	QVQLQESGGGLVQPGGSLTSLCTASGS TFSINHFAWYRQAPGKQRELVAFISSD GRSTDVESVKGRFTISGDNDKNTAYLQ MNGLPEDTAVYYCYIRGSWGQGTQ VTVSS
64	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL15	QVQLQESGGGLVQAGGSLSLSCAASEG TISHAAMGWFRQAPGKERQFVAYDTW TGGSTNYADSVKDRFTITGDHAKNTVY LQMNSLKPEDTGVIYCAVRGRYSASY TYTNPASYKYWGQGTQVTVSS
65	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL45	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG GTFSSSAMGWFRQAPGKEREFVATITQ NDVPTYTHSVKGRFTISRDNANTM YLQMNSLKPEDTAVYYCAQRVAQASG WRTTIKDYGYWGQGTQVTVSS
66	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL39	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG LTSSTYRMAWFRQAPGKEREFVAAAGISY SADSGGSTNYADSVKGRFTISRDNANTM TVYLYQMSSLKPEDTAVYYCAAGRYSG TYNSPYSSSYVYWGQGTQVTVSS
67	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL177	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGS TFSRNTMGWFRQAPGKERVFLGISWS GIRSYLDSAKARFTISRDNANTVYL QMNSLRPEDTAVYYCAAQEGSSPGPY KYWGQGTQVTVSS
68	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL823	QVQLQESGGGVVQVGGSLRLSCAASG GTFGYAVGWFRQAPGKEREFVAAVT WNGAYLYSDPVKGRFTISRDNANTV YLQMNSLKSEDTAVYYCGLDRWSAVV ESTPSTRGQGTQVTVSS

69	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL76	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG GAFSSYVMGWFRQAPGKEREVAAVIS WGRITDYADSVKGRFSISRDNASTV YLQMNNLKPEDTAVYYCAAKTGMYYD LRTSTFDYWGQGTQVTVSS
70	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLL822	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGR TFTDYTMGWFRQAPGKEREVMLGISSN GYRRYYTGSMKDRFTISRDNVKKTVY LQMNDLKPEDTAVYYCAASEDHGAPR YDYWGQGTQVTVSS
71	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH107	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWFRQAPGKEREVAAISWS GSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVV KYWGQGT LVTVSS
72	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH141	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWFRQAPGMEREVAAISW SGYSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVV KYWGQGT LVTVSS
73	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH19C	EVQLVES GGGLVQP GGSLTLSCAASGS TFSINHFSWYRQAPGKQRELVAFISSDG VSIDVESVKGRFTISGDNSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCYR GFWGQGT LVT VSS
74	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH34	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGR TFSSYALGWFRQAPGKEREVAAISWS GGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVV KYWGQGT LVTVSS
75	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH4	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASER TFSSYTMGWFRQAPGKEREVAAAMSW SGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVV KYWGQGT LVTVSS

76	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH78	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWRQAPGKEREVAAISWS GSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVVKYWGQGTLVTVSS
77	CDR1	FLL101	GVTFSINYID
78	CDR1	FLL103	GPTFSINYID
77	CDR1	FLL116	GVTFSINYID
79	CDR1	FLL125	GSTFSRNYID
80	CDR1	FLL129	GVTFSASYID
81	CDR1	FLL137	GSTFNNYAMD
77	CDR1	FLL14	GVTFSINYID
77	CDR1	FLL146	GVTFSINYID
82	CDR1	FLL158	GSTFGRNYID
77	CDR1	FLL179	GVTFSINYID
80	CDR1	FLL181	GVTFSASYID
77	CDR1	FLL187	GVTFSINYID
83	CDR1	FLL32	GVTFNINYID
84	CDR1	FLL51	GFDFSISYID
79	CDR1	FLL55	GSTFSRNYID
85	CDR1	FLL77	GVTFSISYID
77	CDR1	FLL97	GVTFSINYID
79	CDR1	FLL21	GSTFSRNYID
86	CDR1	FLL57	GSTFSKNYID
87	CDR1	FLL62	GSTSSRNYID

79	CDR1	FLL79	GSTFSRNYID
79	CDR1	FLL86	GSTFSRNYID
88	CDR1	FLL112	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL142	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL143	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL154	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL168	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL170	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL188	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL40	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL6	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL75	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL83	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL94	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL99	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL38	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL53	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL553	GRTFSGFGTG
88	CDR1	FLL74	GRTFSGFGTG
89	CDR1	FLL102	GGTWSSYATG
89	CDR1	FLL122	GGTWSSYATG
90	CDR1	FLL134	GGTFSSYATG
90	CDR1	FLL153	GGTFSSYATG

90	CDR1	FLL41	GGTFSSYATG
90	CDR1	FLL67	GGTFSSYATG
89	CDR1	FLL92	GGTWSSYATG
90	CDR1	FLL71	GGTFSSYATG
90	CDR1	FLL8	GGTFSSYATG
90	CDR1	FLL84	GGTFSSYATG
91	CDR1	FLL107	GRTFSSYAMG
91	CDR1	FLL141	GRTFSSYAMG
92	CDR1	FLL34	GRTFSSYALG
93	CDR1	FLL4	ERTFSSYTMG
94	CDR1	FLL61	ERTFSSYAMG
91	CDR1	FLL78	GRTFSSYAMG
95	CDR1	FLL1	GRTFSTLTVA
96	CDR1	FLL26	GRTFTTYTVA
97	CDR1	FLL160	GRTFNLYRVG
97	CDR1	FLL173	GRTFNLYRVG
98	CDR1	FLL178	GFTFSDYAMS
99	CDR1	FLL27	GFTFSSYAMS
100	CDR1	FLL190	GSTFSINHFS
101	CDR1	FLL43	GSTFSINHFA
102	CDR1	FLL15	EGTISHAAMG
103	CDR1	FLL45	GGTFSSSAMG
104	CDR1	FLL39	GLTSSTYRMA

105	CDR1	FLL177	GSTFSRNTMG
106	CDR1	FLL823	GGTFGYAVG
107	CDR1	FLL76	GGAFSSYVMG
108	CDR1	FLL822	GRTFTDYTMG
91	CDR1	FLH107	GRTFSSYAMG
91	CDR1	FLH141	GRTFSSYAMG
100	CDR1	FLH19C	GSTFSINHFS
92	CDR1	FLH34	GRTFSSYALG
93	CDR1	FLH4	ERTFSSYTMG
91	CDR1	FLH78	GRTFSSYAMG
109	CDR2	FLL101	QITRDSNSFYADSVKG
109	CDR2	FLL103	QITRDSNSFYADSVKG
109	CDR2	FLL116	QITRDSNSFYADSVKG
110	CDR2	FLL125	QITSGGNTHYEPSLKG
111	CDR2	FLL129	QITRGGDSFYADSVKG
112	CDR2	FLL137	QITRDSSSFYADSVKG
109	CDR2	FLL14	QITRDSNSFYADSVKG
113	CDR2	FLL146	QITRDDTSFYADSVKG
110	CDR2	FLL158	QITSGGNTHYEPSLKG
114	CDR2	FLL179	QITRDGSSFYADSVKG
111	CDR2	FLL181	QITRGGDSFYADSVKG
109	CDR2	FLL187	QITRDSNSFYADSVKG
115	CDR2	FLL32	QITRDSTRFYADSVKG

111	CDR2	FLL51	QITRGGDSFYADSVKG
116	CDR2	FLL55	QITSAGNTHYEPSLKG
111	CDR2	FLL77	QITRGGDSFYADSVKG
109	CDR2	FLL97	QITRDSNSFYADSVKG
110	CDR2	FLL21	QITSGGNTHYEPSLKG
110	CDR2	FLL57	QITSGGNTHYEPSLKG
110	CDR2	FLL62	QITSGGNTHYEPSLKG
110	CDR2	FLL79	QITSGGNTHYEPSLKG
110	CDR2	FLL86	QITSGGNTHYEPSLKG
117	CDR2	FLL112	AISWAGGRTHYEDSVKG
118	CDR2	FLL142	AISWDGGRTHYADFVKG
119	CDR2	FLL143	AISWVGGRTHYADSVKG
120	CDR2	FLL154	AISWSGGRTHYADSVKG
121	CDR2	FLL168	AISWDGGRTHYADSVKG
122	CDR2	FLL170	AISWSGGTTHYADSVKG
121	CDR2	FLL188	AISWDGGRTHYADSVKG
122	CDR2	FLL40	AISWSGGTTHYADSVKG
121	CDR2	FLL6	AISWDGGRTHYADSVKG
122	CDR2	FLL75	AISWSGGTTHYADSVKG
122	CDR2	FLL83	AISWSGGTTHYADSVKG
121	CDR2	FLL94	AISWDGGRTHYADSVKG
118	CDR2	FLL99	AISWDGGRTHYADFVKG
123	CDR2	FLL38	AVSWSGGTTEIADSVKG

124	CDR2	FLL53	AVSQSGGTTHYADSVKG
122	CDR2	FLL553	AISWSGGTTHYADSVKG
117	CDR2	FLL74	AISWAGGRTHYEDSVKG
125	CDR2	FLL102	GISRSGGRTYAESVKG
125	CDR2	FLL122	GISRSGGRTYAESVKG
126	CDR2	FLL134	GISRNSGRTYAESVKG
127	CDR2	FLL153	GVSRSNGRTYAESVKG
125	CDR2	FLL41	GISRSGGRTYAESVKG
125	CDR2	FLL67	GISRSGGRTYAESVKG
125	CDR2	FLL92	GISRSGGRTYAESVKG
128	CDR2	FLL71	GISRNSGRTYAESVKG
128	CDR2	FLL8	GISRNSGRTYAESVKG
125	CDR2	FLL84	GISRSGGRTYAESVKG
129	CDR2	FLL107	AISWSGSNTYYADSVKG
130	CDR2	FLL141	AISWSGYSTYYADSVKG
131	CDR2	FLL34	AISWSGGNTYYADSVKG
132	CDR2	FLL4	AMSWSGGSTYYADSVKG
133	CDR2	FLL61	AISWSGGSTYYADSVKG
134	CDR2	FLL78	AISWSGSSTYYADSVKG
135	CDR2	FLL1	ASIPSGSNTGYAESVKG
136	CDR2	FLL26	ASIPTGSNTAYAESVKG
137	CDR2	FLL160	RITWSADITQYADSVKG
138	CDR2	FLL173	RITWSADITQYTDSVKG

139	CDR2	FLL178	GISSGGYKIGYTDSTKG
139	CDR2	FLL27	GISSGGYKIGYTDSTKG
140	CDR2	FLL190	FISSDGVSIDVESVKG
141	CDR2	FLL43	FISSDGRSTDVESVKG
142	CDR2	FLL15	YDTWTGGSTNYADSVKD
143	CDR2	FLL45	TITQNDVPTYYYTHSVKG
144	CDR2	FLL39	AGISYSADSGGSTNYADSVKG
145	CDR2	FLL177	GISWSGIRSYYLDSAKA
146	CDR2	FLL823	AVTWNGAYLYSDPVKG
147	CDR2	FLL76	AVISWSGRITDYADSVKG
148	CDR2	FLL822	GISSNGYRRYYTGSMKD
149	CDR2	FLH107	ISWSGSNTYYADSVKG
150	CDR2	FLH141	ISWSGYSTYYADSVKG
151	CDR2	FLH19C	ISSDGVSIDVESVKG
152	CDR2	FLH34	ISWSGGNTYYADSVKG
153	CDR2	FLH4	MSWSGGSTYYADSVKG
154	CDR2	FLH78	ISWSGSSTYYADSVKG
155	CDR3	FLL101	LSY
155	CDR3	FLL103	LSY
155	CDR3	FLL116	LSY
156	CDR3	FLL125	LDY
155	CDR3	FLL129	LSY
155	CDR3	FLL137	LSY

155	CDR3	FLL14	LSY
157	CDR3	FLL146	LSF
156	CDR3	FLL158	LDY
158	CDR3	FLL179	LSD
155	CDR3	FLL181	LSY
155	CDR3	FLL187	LSY
155	CDR3	FLL32	LSY
155	CDR3	FLL51	LSY
156	CDR3	FLL55	LDY
155	CDR3	FLL77	LSY
155	CDR3	FLL97	LSY
156	CDR3	FLL21	LDY
156	CDR3	FLL57	LDY
156	CDR3	FLL62	LDY
156	CDR3	FLL79	LDY
156	CDR3	FLL86	LDY
159	CDR3	FLL112	AQVSRAYDGIWYSSGGDY
160	CDR3	FLL142	AQVARAYDSKWYSSGGDY
161	CDR3	FLL143	AQVARAYDGNWYSSGGDY
162	CDR3	FLL154	GQVARAYDGNWYSRGGDY
163	CDR3	FLL168	AQVSRAYDGRWYSAVDY
164	CDR3	FLL170	GQVARAYDSSWYSRGGDY
165	CDR3	FLL188	AQVARAYDSRWYSSGGDY

164	CDR3	FLL40	GQVARAYDSSWYSRGDY
166	CDR3	FLL6	GQVSRAYDSMWYGRDDY
167	CDR3	FLL75	GQVARAYDSNWYSRGDY
168	CDR3	FLL83	GQVSRAYDSNWYSRDDY
169	CDR3	FLL94	GQVARAYDTRWYSRGDY
165	CDR3	FLL99	AQVARAYDSRWYSGGDY
170	CDR3	FLL38	GQVARAYDSRWYSRGDY
171	CDR3	FLL53	GQVARAYDSSWYARGDY
167	CDR3	FLL553	GQVARAYDSNWYSRGDY
172	CDR3	FLL74	VQVSRAYDGIWYSGGDY
173	CDR3	FLL102	ARYFTSSVVYTSGNDYDY
173	CDR3	FLL122	ARYFTSSVVYTSGNDYDY
174	CDR3	FLL134	ARYFTRDAIYTSGDDYDY
175	CDR3	FLL153	ARYFTRDAVYTSGDDYDY
176	CDR3	FLL41	ARYFTTSVVYTSGDDYDY
176	CDR3	FLL67	ARYFTTSVVYTSGDDYDY
173	CDR3	FLL92	ARYFTSSVVYTSGNDYDY
175	CDR3	FLL71	ARYFTRDAVYTSGDDYDY
177	CDR3	FLL8	ARYFTRDVVYTSGDDYDY
176	CDR3	FLL84	ARYFTTSVVYTSGDDYDY
178	CDR3	FLL107	AGGSTRVVVTTTPVVKY
178	CDR3	FLL141	AGGSTRVVVTTTPVVKY
178	CDR3	FLL34	AGGSTRVVVTTTPVVKY

178	CDR3	FLL4	AGGSTRVVVTTTPVVKY
179	CDR3	FLL61	AGGSTRVVVTTTPIVKY
178	CDR3	FLL78	AGGSTRVVVTTTPVVKY
180	CDR3	FLL1	RIYFGSSRGYDY
181	CDR3	FLL26	RTYFGSSRGYDY
182	CDR3	FLL160	TLRKSSGIYHVDDYDD
183	CDR3	FLL173	TLRKSSGIYHTDDYDY
184	CDR3	FLL178	GTQWSWSLRDNTS
185	CDR3	FLL27	GTQWSWALRDSTS
186	CDR3	FLL190	RGF
187	CDR3	FLL43	RGS
188	CDR3	FLL15	RGRYSASYTYTNPASYKY
189	CDR3	FLL45	RVAQASGWRTTIKDYGY
190	CDR3	FLL39	GRYSGTYNSPYSSSYVY
191	CDR3	FLL177	AQEGSSPGPYKY
192	CDR3	FLL823	DRWSAVVESTPST
193	CDR3	FLL76	AKTGMYIDLRTSTFDY
194	CDR3	FLL822	SEDHGAPRYDY
195	CDR3	FLH107	GGSTRVVVTTTPVVKY
195	CDR3	FLH141	GGSTRVVVTTTPVVKY
186	CDR3	FLH19C	RGF
195	CDR3	FLH34	GGSTRVVVTTTPVVKY
195	CDR3	FLH4	GGSTRVVVTTTPVVKY

195	CDR3	FLH78	GGSTRVVVTTTPVVKY
273	каркасная область 1	FLL101	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
274	каркасная область 1	FLL103	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCEAS
273	каркасная область 1	FLL116	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL125	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL129	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL137	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL14	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL146	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
275	каркасная область 1	FLL158	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
276	каркасная область 1	FLL179	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCKAS
277	каркасная область 1	FLL181	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAAS
275	каркасная область 1	FLL187	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
278	каркасная область 1	FLL32	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCQAS
275	каркасная область 1	FLL51	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL55	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
275	каркасная область 1	FLL77	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL97	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
279	каркасная область 1	FLL21	QVQLQESGGGLVQPGGSLTLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL57	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL62	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
280	каркасная область 1	FLL79	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCSAS
281	каркасная область 1	FLL86	QVQLQESGGGLVQPGDPLRLSCAAS

282	каркасная область 1	FLL112	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL142	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL143	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL154	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
283	каркасная область 1	FLL168	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAFS
282	каркасная область 1	FLL170	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
284	каркасная область 1	FLL188	QVQLQESGGGLVQAGGSLGLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL40	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL6	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL75	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL94	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL99	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL38	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
285	каркасная область 1	FLL53	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAVS
282	каркасная область 1	FLL553	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVS
286	каркасная область 1	FLL74	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCRFS
287	каркасная область 1	FLL102	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAAS
287	каркасная область 1	FLL122	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAAS
275	каркасная область 1	FLL134	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
288	каркасная область 1	FLL153	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAAS
289	каркасная область 1	FLL41	QVQLQESGGGLVQLGDSLMLVSCAAS
289	каркасная область 1	FLL67	QVQLQESGGGLVQLGDSLMLVSCAAS

287	каркасная область 1	FLL92	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAAS
288	каркасная область 1	FLL71	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAAS
288	каркасная область 1	FLL8	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAAS
287	каркасная область 1	FLL84	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAAS
273	каркасная область 1	FLL107	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL141	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL34	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL4	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL61	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
290	каркасная область 1	FLL78	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL26	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
291	каркасная область 1	FLL160	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCATS
292	каркасная область 1	FLL173	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCATS
275	каркасная область 1	FLL178	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
293	каркасная область 1	FLL27	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCKAS
294	каркасная область 1	FLL190	QVQLQESGGGLVQAGGSLTLSCITAS
295	каркасная область 1	FLL43	QVQLQESGGGLVQPGGSLTLSCITAS
296	каркасная область 1	FLL15	QVQLQESGGGLVQAGGSLSLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL45	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
273	каркасная область 1	FLL39	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
297	каркасная область 1	FLL177	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAAS
298	каркасная область 1	FLL823	QVQLQESGGGVVQVGGSLRLSCAAS

273	каркасная область 1	FLL76	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
299	каркасная область 1	FLL822	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTAS
300	каркасная область 1	FLH107	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
300	каркасная область 1	FLH141	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
301	каркасная область 1	FLH19C	EVQLVES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
300	каркасная область 1	FLH34	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
300	каркасная область 1	FLH4	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
300	каркасная область 1	FLH78	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAAS
302	каркасная область 2	FLL101	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL103	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL116	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL125	WYRQAPGKQREWVA
303	каркасная область 2	FLL129	WYRQAPGNEREWVA
304	каркасная область 2	FLL137	WFRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL14	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL146	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL158	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL179	WYRQAPGKQREWVA
303	каркасная область 2	FLL181	WYRQAPGNEREWVA
302	каркасная область 2	FLL187	WYRQAPGKQREWVA
305	каркасная область 2	FLL32	WYRQAPGRQREWVA
303	каркасная область 2	FLL51	WYRQAPGNEREWVA
302	каркасная область 2	FLL55	WYRQAPGKQREWVA

303	каркасная область 2	FLL77	WYRQAPGNEREWVA
302	каркасная область 2	FLL97	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL21	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL57	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL62	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL79	WYRQAPGKQREWVA
302	каркасная область 2	FLL86	WYRQAPGKQREWVA
306	каркасная область 2	FLL112	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL142	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL143	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL154	WFRQAPGKEREVVA
307	каркасная область 2	FLL168	WFRQAPEKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL170	WFRQAPGKEREVVA
308	каркасная область 2	FLL188	WFRQPPEKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL40	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL6	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL75	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL83	WFRQAPGKEREVVA
307	каркасная область 2	FLL94	WFRQAPEKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL99	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL38	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL53	WFRQAPGKEREVVA
306	каркасная область 2	FLL553	WFRQAPGKEREVVA

306	каркасная область 2	FLL74	WFRQAPGKEREFFVA
406	каркасная область 2	FLL102	WFRQVPGKERKLLIA
309	каркасная область 2	FLL122	WFRQVPGKERELIA
310	каркасная область 2	FLL134	WFRQVPGKEREFFIA
310	каркасная область 2	FLL153	WFRQVPGKEREFFIA
311	каркасная область 2	FLL41	WFRQVPGREREFFIA
310	каркасная область 2	FLL67	WFRQVPGKEREFFIA
309	каркасная область 2	FLL92	WFRQVPGKERELIA
310	каркасная область 2	FLL71	WFRQVPGKEREFFIA
310	каркасная область 2	FLL8	WFRQVPGKEREFFIA
310	каркасная область 2	FLL84	WFRQVPGKEREFFIA
306	каркасная область 2	FLL107	WFRQAPGKEREFFVA
312	каркасная область 2	FLL141	WFRQAPGMEREFFVA
306	каркасная область 2	FLL34	WFRQAPGKEREFFVA
306	каркасная область 2	FLL4	WFRQAPGKEREFFVA
306	каркасная область 2	FLL61	WFRQAPGKEREFFVA
306	каркасная область 2	FLL78	WFRQAPGKEREFFVA
313	каркасная область 2	FLL1	WFRQAPGKEREFFVV
314	каркасная область 2	FLL26	WFRQAPGKEREFFLV
306	каркасная область 2	FLL160	WFRQAPGKEREFFVA
306	каркасная область 2	FLL173	WFRQAPGKEREFFVA
315	каркасная область 2	FLL178	WVRQAPGKGLEWVS
315	каркасная область 2	FLL27	WVRQAPGKGLEWVS

316	каркасная область 2	FLL190	WYRQAPGKQRELVA
316	каркасная область 2	FLL43	WYRQAPGKQRELVA
317	каркасная область 2	FLL15	WFRQAPGKERQFVA
306	каркасная область 2	FLL45	WFRQAPGKEREVFA
318	каркасная область 2	FLL39	WFRQAPGKEREFVA
319	каркасная область 2	FLL177	WFRQAPGKERVFVL
306	каркасная область 2	FLL823	WFRQAPGKEREVFA
306	каркасная область 2	FLL76	WFRQAPGKEREVFA
320	каркасная область 2	FLL822	WFRQAPGKEREFML
321	каркасная область 2	FLH107	WFRQAPGKEREFVAA
322	каркасная область 2	FLH141	WFRQAPGMEREFVAA
407	каркасная область 2	FLH19C	WYRQAPGKQRELVAF
321	каркасная область 2	FLH34	WFRQAPGKEREFVAA
321	каркасная область 2	FLH4	WFRQAPGKEREFVAA
321	каркасная область 2	FLH78	WFRQAPGKEREFVAA
323	каркасная область 3	FLL101	RFAISRDNKNTVYLMQNNLKPEDTA VYYCRV
324	каркасная область 3	FLL103	RFAVSRDNKNTVYLMQNSLKPEDTA VYYCRV
325	каркасная область 3	FLL116	RFAISRDNKNTVYLMQNSLKPEDTAV YYYCRV
326	каркасная область 3	FLL125	RFTISRDNKNTAYLMQNSLKPEDTAV YYCRI
325	каркасная область 3	FLL129	RFAISRDNKNTVYLMQNSLKPEDTAV YYYCRV
325	каркасная область 3	FLL137	RFAISRDNKNTVYLMQNSLKPEDTAV YYYCRV

327	каркасная область 3	FLL14	RFAISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRL
328	каркасная область 3	FLL146	RFAISRDNKNTVYLMNLRPEDTA VYYCRL
326	каркасная область 3	FLL158	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
329	каркасная область 3	FLL179	RFAISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRI
325	каркасная область 3	FLL181	RFAISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRV
330	каркасная область 3	FLL187	RFAISRENAKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRV
331	каркасная область 3	FLL32	RFAISRDNKNTMNVYLMNSLKPEDTAV YYCRI
329	каркасная область 3	FLL51	RFAISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRI
326	каркасная область 3	FLL55	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
329	каркасная область 3	FLL77	RFAISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCRI
324	каркасная область 3	FLL97	RFAVSRDNKNTVYLMNSLKPEDTA VYYCRV
326	каркасная область 3	FLL21	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
326	каркасная область 3	FLL57	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
326	каркасная область 3	FLL62	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
326	каркасная область 3	FLL79	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
326	каркасная область 3	FLL86	RFTISRDNKNTAYLMNSLKPEDTAV YYCRI
332	каркасная область 3	FLL112	RFTIHRDNKNTVYLMNSLKPEDTAV YYCA

333	каркасная область 3	FLL142	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
333	каркасная область 3	FLL143	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
333	каркасная область 3	FLL154	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
334	каркасная область 3	FLL168	RFTISRDNKNTVYVLQMDSLKPEDTAI YYCA
333	каркасная область 3	FLL170	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
335	каркасная область 3	FLL188	RFTISRDNKNTVFLQMNSLKPEDTAV YYCA
336	каркасная область 3	FLL40	RFTISRDNKNTVSLVYVLQMNSLKPDD TAVYYCA
337	каркасная область 3	FLL6	RFTISRDNAANTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
338	каркасная область 3	FLL75	RFTISRDNKNTVNLVYVLQMNDLRPED TAVYYCA
339	каркасная область 3	FLL83	RFTISRDNAENTVYLEMNSLKPEDTAV YICA
340	каркасная область 3	FLL94	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAI YYCA
333	каркасная область 3	FLL99	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
341	каркасная область 3	FLL38	RFTISRDNKNTVYVLQMSSLKPGDTAV YYCA
342	каркасная область 3	FLL53	RFTISRDNKNTETLVYVLQMNSLKPED TAVYYCA
343	каркасная область 3	FLL553	RFTISRDNKNTVNLVYVLQMNSLRPED TAVYYCA
333	каркасная область 3	FLL74	RFTISRDNKNTVYVLQMNSLKPEDTAV YYCA
344	каркасная область 3	FLL102	RFTISRDNKNTVYVLQMNTLKPDDTAV YYCAA

344	каркасная область 3	FLL122	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
345	каркасная область 3	FLL134	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLRPDDTAV YYCAA
346	каркасная область 3	FLL153	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTGV YYCAA
344	каркасная область 3	FLL41	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
344	каркасная область 3	FLL67	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
347	каркасная область 3	FLL92	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKSDDTAV YYCAA
344	каркасная область 3	FLL71	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
344	каркасная область 3	FLL8	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
344	каркасная область 3	FLL84	RFTISRDN AKNTVY LQMNTLKPDDTAV YYCAA
348	каркасная область 3	FLL107	RFTISRDN AKNTVY LQMDSLKPEDTAV YYCA
349	каркасная область 3	FLL141	RFTISRDD AKNTVY LQMDSLKPEDTAV YYCA
349	каркасная область 3	FLL34	RFTISRDD AKNTVY LQMDSLKPEDTAV YYCA
348	каркасная область 3	FLL4	RFTISRDN AKNTVY LQMDSLKPEDTAV YYCA
348	каркасная область 3	FLL61	RFTISRDN AKNTVY LQMDSLKPEDTAV YYCA
350	каркасная область 3	FLL78	RFTISRDN AKNTVY LLMDSLKPEDTAV YYCA
351	каркасная область 3	FLL1	RFTISRDI AKNTVY LQMNSLKPEDTAM YFCAA
352	каркасная область 3	FLL26	RFTISRGNA KNTVY LQMNSLKPEDTAM YYCAA

353	каркасная область 3	FLL160	RFTISRDNKNTVYLYQMNSLKPEDTAI YYCAT
353	каркасная область 3	FLL173	RFTISRDNKNTVYLYQMNSLKPEDTAI YYCAT
354	каркасная область 3	FLL178	RFTISRDNKNTLYLYQMNSLTAEDTAV YYCAK
355	каркасная область 3	FLL27	RFTISRDNKNTLYLYQMNSLNAEDTAV YYCAK
356	каркасная область 3	FLL190	RFTISGDNDKNTAYLYQMNGLKPEDTA VYYCY
356	каркасная область 3	FLL43	RFTISGDNDKNTAYLYQMNGLKPEDTA VYYCY
357	каркасная область 3	FLL15	RFTITGDHAKNTVYLYQMNSLKPEDTGV YYCAV
358	каркасная область 3	FLL45	RFTISRDNKNTMYLYQMNSLKPEDTAV YYCAQ
359	каркасная область 3	FLL39	RFTISRDNKNTVYLYQMSSLKPEDTAV YYCAA
360	каркасная область 3	FLL177	RFTISRDNKNTVYLYQMNSLRPEDTAV YYCA
361	каркасная область 3	FLL823	RFTISRDNKNTVYLYQMNSLKSEDVAV YYCGL
362	каркасная область 3	FLL76	RFSISRDNKSTVYLYQMNNLKPEDTAV YYCA
363	каркасная область 3	FLL822	RFTISRDNVKKTVYLYQMNDLKPEDTAV YYCAA
364	каркасная область 3	FLH107	RFTISRDNKNTLYLYQMNSLRAEDTAV YYCAA
364	каркасная область 3	FLH141	RFTISRDNKNTLYLYQMNSLRAEDTAV YYCAA
365	каркасная область 3	FLH19C	RFTISGDNSKNTAYLYQMNSLRAEDTAV YYCY
364	каркасная область 3	FLH34	RFTISRDNKNTLYLYQMNSLRAEDTAV YYCAA

364	каркасная область 3	FLH4	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAA
364	каркасная область 3	FLH78	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAA
366	каркасная область 4	FLL101	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL103	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL116	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL125	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL129	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL137	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL14	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL146	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL158	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL179	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL181	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL187	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL32	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL51	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL55	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL77	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL97	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL21	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL57	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL62	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL79	WGQGTQVTVSS

366	каркасная область 4	FLL86	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL112	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL142	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL143	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL154	WGQGTQVTVSS
367	каркасная область 4	FLL168	WGRGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL170	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL188	WGQGTQVTVSS
368	каркасная область 4	FLL40	LGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL6	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL75	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL83	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL94	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL99	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL38	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL53	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL553	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL74	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL102	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL122	WGQGTQVTVSS
369	каркасная область 4	FLL134	WGQGTQVTASS
366	каркасная область 4	FLL153	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL41	WGQGTQVTVSS

366	каркасная область 4	FLL67	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL92	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL71	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL8	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL84	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL107	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL141	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL34	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL4	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL61	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL78	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL1	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL26	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL160	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL173	WGQGTQVTVSS
370	каркасная область 4	FLL178	RGQGTQVTVSS
370	каркасная область 4	FLL27	RGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL190	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL43	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL15	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL45	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL39	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL177	WGQGTQVTVSS

370	каркасная область 4	FLL823	RGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL76	WGQGTQVTVSS
366	каркасная область 4	FLL822	WGQGTQVTVSS
371	каркасная область 4	FLH107	WGQGTLVTVSS
371	каркасная область 4	FLH141	WGQGTLVTVSS
371	каркасная область 4	FLH19C	WGQGTLVTVSS
371	каркасная область 4	FLH34	WGQGTLVTVSS
371	каркасная область 4	FLH4	WGQGTLVTVSS
371	каркасная область 4	FLH78	WGQGTLVTVSS
196	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL101	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNNLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH ANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWY SNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
197	слитый белок против FLT3/против	FLL103	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCEASGP TFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITRD

	HSA/против CD3		<p>SNSFYADSVKGRFAVSRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
198	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL116	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS</p>

			NRWVFGGGTKLTVLHHHHH
199	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL125	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHH </p>
200	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL129	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSASYIDWYRQAPGNEREWVAQITR GGDSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG </p>

			GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
201	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL137	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFNNYAMDWFRQAPGKQREWVAQITR DSSSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTLLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
202	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL14	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRLLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA

			RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
203	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL146	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DDTSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNNLRPEDTAVYYCRLLSFWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
204	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL158	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGS TFGRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITS GGNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYL QMNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV

			<p>YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
205	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL179	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRSLCKASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DGSSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRILSDWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKG RFTISRDNANTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
206	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL181	<p>QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCLASG VTFSASYIDWYRQAPGNREWEVAQITR GGDSFYADSVKGRFAISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV</p>

			<p>QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
207	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL187	<p>QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGV TFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITRD SNSFYADSVKGRFAISRENAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
208	<p>слитый белок против FLT3/против</p>	FLL32	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCQASG VTFNINYIDWYRQAPGRQREWVAQITR</p>

	HSA/против CD3		DSTRFYADSVKGRFAISRDNAMVY LQLNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
209	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL51	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF DFSISYIDWYRQAPGNEREWVAQITRG GDSFYADSVKGRFAISRDNAMNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS

			NRWVFGGGTKLTVLHHHHH
210	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL55	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSA GNTHYEPSLKGRFTISRDNANTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHH </p>
211	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL77	<p> QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGV TFSISYIDWYRQAPGNEREWVAQITRG GDSFYADSVKGRFAISRDNANTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILSYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG </p>

			GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
212	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL97	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG VTFSINYIDWYRQAPGKQREWVAQITR DSNSFYADSVKGRFAVSRDNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCRVLSYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH ANFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWY SNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
213	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL21	QVQLQESGGGLVQPGGSLTSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNAKNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI

			RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
214	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL57	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TFSKNYIDWYRQAPGKQREWVAQITS GGNTHYEPSLKGRFTISRDNKNTAYL QMNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGLVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
215	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL62	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGS TSSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNKNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY

			CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
216	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL79	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCSASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNAKNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
217	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL86	QVQLQESGGGLVQPGDPLRLSCAASGS TFSRNYIDWYRQAPGKQREWVAQITSG GNTHYEPSLKGRFTISRDNAKNTAYLQ MNSLKPEDTAVYYCRILDYWGQGTQV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP

			<p>GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTTLTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH</p>
218	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL112	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW AGGRTHYEDSVKGRFTIHRDNAKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVSRAYD GIWYSGGDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTTLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTIVVTQEPSLTVSPGGTIVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH</p>

219	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL142	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW DGGRTHYADFVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DSKWYSGGDYWGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCA SSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH </p>
220	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL143	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW VGGRTHYADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DGNWYSGGDYWGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG </p>

			GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCA SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
221	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL154	QVQLQESGGGLVQAGGSLRSLCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGRTHYADSVKGRFTISRDNANKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARAYD GNWYSRGDYWGQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCA SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
222	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL168	QVQLQESGGGSVQAGGSLRSLCAFSGR TFSGFGTGWFRQAPEKEREVAAISWD GGRTHYADSVKGRFTISRDNANKNTVYL QMDSLKPEDTAIYYCAAQVSRAVDGR WYSAVDYWGRGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGG

			GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
223	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL170	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKREFVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNANTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARAYDS SWYSRGDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
224	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL188	QVQLQESGGGLVQAGGSLGLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQPPEKREFVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDNANTVF LQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAYDS RWYSSGGDYWGQGTQVTVSSGGGGSG

			GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
225	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL40	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNAKNTVS LVYLQMNSLKPDDTAVYYCAGQVAR AYDSSWYSRGDYLGGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHHH

226	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL6	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDNAAANTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAGQVSRAYD SMWYGRDDYWGQGTQVTVSSGGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH </p>
227	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL75	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNAAKNTVN LVYLQMNDLRPEDTAVYYCAGQVAR AYDSNWYSRGDYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSVSSQGTLLVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN YATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI SYWAYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGG </p>

			SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAAL TLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFG GGTKLTVLHHHHHH
228	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL83	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDN AENTVY LEMNSLKPEDTAVYICAGQVSRAYDSN WYSRDDYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
229	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL94	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPEKEREFVAAISW DGGRTHYADSVKGRFTISRDN AKNTV YLQMNSLKPEDTAIYYCAGQVARAYD TRWYSRGDYWGQGTQVTVSSGGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVES

			GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
230	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL99	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAISW DGGRTHYADFVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAAQVARAY DSRWYSGGDYWGQGTQVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA INWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYA TYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQM NNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY WAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCA SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
231	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL38	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREVAAVS WSGGTTEIADSVKGRFTISRDNKNTV YLQMSSLKPGDTAVYYCAGQVARAYD SRWYSRGDYWGQGTQVTVSSGGGGGS

			GGGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTSGL VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
232	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL53	QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAASVQ SGGTTHYADSVKGRFTISRDNANTET LVYLQMNSLKPEDTAVYYCAGQVARA YDSSWYARGDYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHHH

233	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL553	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAVSG RTFSGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGTTHYADSVKGRFTISRDNANTVN LVYLQMNSLRPEDTAVYYCAGQVARA YDSNWYSRGDYWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHH </p>
234	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL74	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCRFSGR TFSFGFGTGWFRQAPGKEREFVAAISWA GGRTHYEDSVKGRFTISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAVYYCAVQVSRAVDGI WYSGGDYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSRDTLYADSVKGRFTISRDNANTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS </p>

			QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
235	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL102	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERKLIAGISR SGGRYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNANT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
236	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL122	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERELIAGISR SGGRYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNANT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES

			GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
237	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL134	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGG TFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRNS GRTYAESVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNTLRPDDTAVYYCAAARYFTRDAIY TSGDDYDYWGQGTQVTASSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
238	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL153	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGVSR NSGRTYAESVKGRFTISRDNKNTVY LQMNTLKPDDTGYYCAAARYFTRDA VYTSDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGGS

			GGGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
239	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL41	QVQLQESGGGLVQLGDSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGREREFIAGISRS GGRTYYAESVKGRFTISRDNAAKNTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSRDTLYADSVKGRFTISRDNAAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL LTVLHHHHHH

240	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL67	<p> QVQLQESGGGLVQLGDSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRS GGRTYYAESVKGRFTISRDNANTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH </p>
241	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL92	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTWSSYATGWFRQVPGKERELIAGISR SGGRTYYAESVKGRFTISRDNANTVY LQMNTLKSDDTAVYYCAAARYFTSSV VYTSGNDYDYWGQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG </p>

			GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
243	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL71	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRN SGRITYYAESVKGRFTISRDNKNTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTRDAV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSGGGG SQTIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLTSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
244	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL8	QVQLQESGGGLVQVGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRN SGRITYYAESVKGRFTISRDNKNTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTRDVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG

			GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
245	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL84	QVQLQESGGGLVQAGGSLMVSCAASG GTFSSYATGWFRQVPGKEREFIAGISRS GGRTYYAESVKGRFTISRDNKNTVYL QMNTLKPDDTAVYYCAAARYFTTSVV YTSGDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
246	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL107	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVA AIS WSGNTYYADSVKGRFTISRDNKNT VYLQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRV VVTTPVVKYWGQGTQVTVSSGGGGGS

			GGGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
247	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL141	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGMEREFVAAIS WSGYSTYYADSVKGRFTISRDDAKNT VYLQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRV VVTTPVVKYWGQGTQVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH

248	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL34	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYALGWFRQAPGKEREFVAAISW SGGNTYYADSVKGRFTISRDDAKNTVY LQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVVKYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH </p>
249	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL4	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASER TFSSYTMGWFRQAPGKEREFVAAMSW SGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVY LQMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVVKYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGS </p>

			QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
250	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL61	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASER TFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISWS GGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPIVKYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
251	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL78	QVQLQESGGGWVQAGGSLRLSCAASG RTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAIS WSGSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTV YLLMDSLKPEDTAVYYCAAGGSTRVV VTTTPVVKYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG

			GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHH
252	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL1	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFSTLTVAWFRQAPGKEREFVVASIPS GSNTGYAESVKGRFTISRDIKNTVYL QMNSLKPEDTAMYFCAARIYFGSSRGY DYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV VSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLGSVQPEDEAEY YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH
253	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL26	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RTFTTYTVAWFRQAPGKEREFVVASIPT GSNTAYAESVKGRFTISRGNKNTVYL QMNSLKPEDTAMYYCAARTYFGSSRG YDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQ

			<p>LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH</p>
254	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL160	<p>QVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCATSGR TFNLYRVGWFRQAPGKEREFVARITWS ADITQYADSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAIYYCATTLRKSSGIYH VDDYDDWGQGTQVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH</p>

255	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL173	<p> QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCATSGR TFNLYRVGWFRQAPGKEREFVARITWS ADITQYTDSVKGRFTISRDNANTVYL QMNSLKPEDTAIYYCATTLRKSSGIYH TDDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD QVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFL VPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPE DEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL HHHHHH </p>
256	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL178	<p> QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISS GGYKIGYTDSTKGRFTISRDNANTLY LQMNSLTAEDTAVYYCAKGTQWSWS LRDNTSRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG RDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV </p>

			VTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLV PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLH HHHHH
257	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL27	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCKASGF TFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISSG GYKIGYTDSTKGRFTISRDNANTLYL QMNSLNAEDTAVYYCAKGTQWSWAL RDSTSRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG RDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLV PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLH HHHHH
258	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL190	QVQLQESGGGLVQAGGSLTSLCTASGS TFSINHFSWYRQAPGKQRELVAFISSDG VSIDVESVKGRFTISGDNDKNTAYLQM NGLKPEDTAVYYCYRGRFWGQGTQVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS

			GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
259	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL43	QVQLQESGGGLVQPGGSLTASCTASGS TFSINHFAYRQAPGKQRELVAFISSD GRSTDVESVKGRFTISGDNDKNTAYLQ MNGLPEDTAVYYCYRGSWGQGTQ VTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
260	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL15	QVQLQESGGGLVQAGGSLSLSCAASEG TISHAAMGWFRQAPGKERQFVAYDTW TGGSTNYADSVKDRFTITGDHAKNTVY LQMNSLKPEDTGYYCAVRGRYSASY TYTNPASYKYWGQGTQTVTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS

			<p>SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH</p>
261	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL45	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG GTFSSAMGWFRQAPGKEREVATITQ NDVPTYTHSVKGRFTISRDNANTM YLQMNSLKPEDTAVYYCAQRVAQASG WRTTIKDYGYWGQGTQTVSSGGGGG GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNACT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLLTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAI NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLTG VQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH</p>
262	<p>слитый белок против FLT3/против</p>	FLL39	<p>QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG LTSSTYRMAWFRQAPGKEREFAGISY</p>

	HSA/против CD3		<p>SADSGGSTNYADSVKGRFTISRDN AKN TVYLQMSSLKPEDTAVYYCAAGRYSG TYNSPYSSSYVYWGGGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISR DNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNY ATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQ MNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGGGTQVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC ASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG GTKLTVLHHHHH</p>
263	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLL177	<p>QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGS TFSRNTMGWFRQAPGKERVFLGISWS GIRSYLDSAKARFTISRDNANTVYL QMNSLRPEDTAVYYCAAQEGSSPGPY KYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT AVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGGGT LTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQTVVTQ EPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP</p>

			ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH
264	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL823	QVQLQESGGGVVQVGGSLRLSCAASG GTFGYAVGWFRQAPGKEREFVAAVT WNGAYLYSDPVKGRFTISRDNKNTV YLQMNSLKSEDTAVYYCGLDRWSAVV ESTPSTRGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG RDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTED TAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTS GNYPNWVQKPGQAPRGLIGGKFLV PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED EAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLH HHHHH
265	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL76	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG GAFSSVVMGWFRQAPGKEREFVAAVIS WGRITDYADSVKGRFSISRDNKSTV YLQMNNLKPEDTAVYYCAAKTGMYID LRTSTFDYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY

			ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHH
266	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLL822	QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCTASGR TFTDYTMGWFRQAPGKEREFMLGISSN GYRRYYTGSMKDRFTISRDNVKKTVY LQMNDLKPEDTAVYYCAASEDHGAPR YDYWGQGTQTVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAP GKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGLT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQ EPLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHH HH
267	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH107	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAISWS GSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVVKYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG

			<p>SGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH</p>
268	<p>слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3</p>	FLH141	<p>EVQLLES GGGLVQPGGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWFRQAPGMEREFVAAISW SGYSTYYADSVKGRFTISRDNASKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVVKYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH</p>
269	<p>слитый белок против FLT3/против</p>	FLH19C	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGS TFSINHFSWYRQAPGKQRELVAFISSDG</p>

	HSA/против CD3		<p> VSIDVESVKGRFTISGDNSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCYRQFWGQGLVQ VSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRF TISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLVSSQGLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARI RSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQK PGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYS NRWVFGGGTKLTVLHHHHHH </p>
270	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH34	<p> EVQLESGGGLVQPGGSLTLSCAASGR TFSSYALGWFRQAPGKEREVAAISWS GGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVVKYWGQGLVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ GTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ </p>

			PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
271	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH4	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASER TFSSYTMGWFRQAPGKEREFVAAMSW SGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVV TTPVVKYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYY ADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAY WGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
272	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH78	EVQLLES GGGLVQP GGSLTLSCAASGR TFSSYAMGWFRQAPGKEREFVA AISWS GSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAGGSTRVVVT TTPVVKYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGG LVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK

			TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW GQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTK FLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
372	sdAb	Анти- альбумин	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSS
373	scFv	Анти-CD3	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSLCAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRS KYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFG NSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTV TLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQ APRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGK AALTLGVQPEDEAEYYCTLWYSNRW VFGGGTKLTVL
374	Метка	6x-His	HHHHHH
375	Линкер	G4SG3S	GGGGSGGGS
376	Сортаза		LPETG
377	линкер	(GS) _n	(GS) _n
378	линкер	(GGS) _n	(GGS) _n
379	линкер	(GGGS) _n	(GGGS) _n
380	линкер	(GGSG) _n	(GGSG) _n
381	линкер	(GGSGG) _n	(GGSGG) _n

382	линкер	(GGGGS) _n	(GGGGS) _n
383	линкер	(GGGGG) n	(GGGGG) _n
384	линкер	(GGG) _n	(GGG) _n
385	линкер		GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
386	линкер		GGGGSGGGGSGGGGS
387	линкер		GGGGSGGGGS
388	P36888		MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITN QDLPVIKCVLINHKNNDSVKGSSSY MVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAV EVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFK HSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTE TQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSIRNTL LYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEP IVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEEK VLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTI DLNQTPQTTLPQLFLKVGEPLWIRCKA VHVNHGFGLTWELENKALEEGNYFEM STYSTNRMTMIRILFAFVSSVARNDTGYY TCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSE DYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHKHQ PGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRKRP QVLAEASASQASCFSGDGYPLPSWTWK KCSDKSPNCTEEITE GVWNRKANRKVFGQWVSSSTLNMSE AIKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPG PFPIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLLIC HKYKKQFRYESQLQM VQVTGSSDNEY FYVDFREYEYDLKWEFPRENLEFGKVL GSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIVAV KMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLG

			SHENIVNLLGACTLSGPIYLIFEYCCYG DLLNYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSF YPTFQSHPNSSMPGSREVQIHPDSDQIS GLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDL NVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSC VHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLA RDIMSDSNYVVRGNARLPVKWMAPES LFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVN PYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYA TEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSFL GCQLADAEEMYQNVDG RVSECPHTYQNRPFPSREMDLGLLSPQ AQVEDS
389	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH92a	EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGG TWSSYATGWFRQAPGKERELIAGISRS GGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAARYFTSSVV YTS GNDYDYWGQGTLVTVSS
390	Вариабельный домен антитела против FLT3	FLH92b	EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGG TWSSYATGWFRQAPGKERELIAGISRS GGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAKARYFTSSVV YTS GNDYDYWGQGTLVTVSS
391	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH92a	EVQLLES GGGLVQP GGSLT LSCAASGG TWSSYATGWFRQAPGKERELIAGISRS GGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAAARYFTSSVV YTS GNDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDN AKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQP GGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY

			YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
392	слитый белок против FLT3/против HSA/против CD3	FLH92b	EVQLLESGGGLVQPGGSLTSCAASGG TWSSYATGWFRQAPGKERELIAGISRS GGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAKARYFTSSVV YTSGNDYDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSCAA SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWA YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCASSTG AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
89	CDR1	FLH92a	GGTWSSYATG
89	CDR1	FLH92b	GGTWSSYATG
393	CDR2	FLH92a	GISRSGGRTYYADSVKG
394	CDR2	FLH92b	GISRSGGRTYYADSVKG

173	CDR3	FLH92a	ARYFTSSVVYTSGNDYDY
173	CDR3	FLH92b	ARYFTSSVVYTSGNDYDY
300	каркасная область 1	FLH92a	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAAS
300	каркасная область 1	FLH92b	EVQLLESGGGLVQPGGSLTLSCAAS
395	каркасная область 2	FLH92a	WFRQAPGKERELIA
395	каркасная область 2	FLH92b	WFRQAPGKERELIA
364	каркасная область 3	FLH92a	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAA
396	каркасная область 3	FLH92b	RFTISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAV YYCAK
371	каркасная область 4	FLH92a	WGQGT LVTVSS
371	каркасная область 4	FLH92b	WGQGT LVTVSS
397	Иллюстративная CDR1 HC (CDR1 тяжелой цепи) связывающей CD3 структуры		GFTFNKYAIN
398	Иллюстративная CDR2 HC связывающей CD3 структуры		RIRSKYNNYATYYADQVK
399	Иллюстративная CDR3 HC связывающей CD3 структуры		HANFGNSYISYWAY
400	Иллюстративная CDR1 LC (CDR1 легкой цепи) связывающей CD3 структуры		ASSTGAVTSGNYPN

401	Иллюстративная CDR2 LC связывающей CD3 структуры		GTKFLVP
402	Иллюстративная CDR3 LC связывающей CD3 структуры		TLWYSNRWV
403	Иллюстративная CDR1 связывающей HSA структуры		GFTFSKFGMS
404	Иллюстративная CDR2 связывающей HSA структуры		SISGSGRDTLYADSVK
405	Иллюстративная CDR3 связывающей HSA структуры		GGSLSV

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. FLT3-связывающий домен, содержащий по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195.

2. FLT3-связывающий домен по п.1, содержащий по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2, и CDR3):

SEQ ID No: 77, 109 и 155;

SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 81, 112 и 155;

SEQ ID No: 77, 113 и 157;

SEQ ID No: 82, 110 и 156;

SEQ ID No: 77, 114 и 158;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 83, 115 и 155;

SEQ ID No: 84, 111 и 155;

SEQ ID No: 79, 116 и 156;

SEQ ID No: 85, 111 и 155;

SEQ ID No: 86, 110 и 156;

SEQ ID No: 87, 110 и 156;

SEQ ID No: 88, 117 и 159;

SEQ ID No: 88, 118 и 160;

SEQ ID No: 88, 119 и 161;

SEQ ID No: 88, 120 и 162;

SEQ ID No: 88, 121 и 163;

SEQ ID No: 88, 122 и 164;

SEQ ID No: 88, 121 и 165;

SEQ ID No: 88, 121 и 166;

SEQ ID No: 88, 122 и 167;

SEQ ID No: 88, 122 и 168;

SEQ ID No: 88, 121 и 169;
SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;
SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;
SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;
SEQ ID No: 92, 152 и 195;
SEQ ID No: 93, 153 и 195;
SEQ ID No: 91, 154 и 195;
SEQ ID No: 89, 393 и 173; и
SEQ ID No: 89, 394 и 173.

3. FLT3-связывающий домен по п.1 или 2, содержащий по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 89, 393 и 173;

SEQ ID No: 89, 394 и 173;

SEQ ID No: 100, 151 и 186; и

SEQ ID No: 91, 149 и 195.

4. FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-3, где связывающий домен дополнительно содержит каркасную область 1, каркасную область 2, каркасную область 3 и каркасную область 4, где каркасная область 1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 273-301, каркасная область 2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 302-322, 395 и 406-407, каркасная область 3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 323-365 и 396, и каркасная область 4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 366-371.

5. FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-4, содержащий последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 60% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 1-76 и 389-390.

6. FLT3-связывающий домен по п.5, содержащий последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 70% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71-76 и 389-390.

7. FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-6, где FLT3-связывающий домен представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

8. FLT3-связывающий домен по п.7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одно из: моноклонального антитела (mAb), биспецифического антитела, триспецифического антитела, моновалентного антитела, мультивалентного антитела, hIgG, Fv, Fd, Fab, F(ab')₂, F(ab'), Fab2, Fab3, scFab, scFv, scFvFc, scFv-zipper, ди-scFv, tandemного scFv, sdFv, sdAb, VH-домена, VL-домена, VHH-домена, полуантитела, диантитела, одноцепочечного диантитела, tandemного диантитела, tandemного ди-scFv или tandemного три-scFv.

9. FLT3-связывающий домен по п.8, где FLT3-связывающий домен представляет собой sdAb.

10. FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-6, где FLT3-связывающий домен представляет собой часть антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

11. FLT3-связывающий домен по п.10, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одно из: моноклонального антитела (mAb), биспецифического антитела, мультиспецифического антитела, моновалентного антитела, мультивалентного антитела, hIgG, Fv, Fd, Fab, F(ab')₂, F(ab'), Fab2, Fab3, scFab, scFv, scFvFc, scFv-zipper, ди-scFv, tandemного scFv, полуантитела, диантитела, одноцепочечного диантитела, tandemного диантитела, tandemного ди-scFv или tandemного три-scFv.

12. FLT3-связывающий домен по п.11, где FLT3-связывающий домен представляет собой часть антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает биспецифическое антитело.

13. FLT3-связывающий домен по п.12, где биспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3) и (ii) CD3-связывающий домен.

14. FLT3-связывающий домен по п.13, где CD3 включает CD3 человека.

15. FLT3-связывающий домен по п.13 или 14, где анти-FLT3 домен представляет собой sdAb.

16. FLT3-связывающий домен по любому из пп.13-15, где анти-CD3 домен представляет собой scFv.

17. FLT3-связывающий домен по п.11, где FLT3-связывающий домен представляет собой часть антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент включает мультиспецифическое антитело.

18. FLT3-связывающий домен по п.17, где мультиспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3); (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3); и (iii) альбумин-связывающий домен (анти-ALB).

19. FLT3-связывающий домен по п.18, где CD3 включает CD3 человека.

20. FLT3-связывающий домен по п.18 или 19, где альбумин включает сывороточный альбумин.

21. FLT3-связывающий домен по п.20, где сывороточный альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека.

22. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-21, где FLT3-связывающий домен (анти-FLT3), CD3-связывающий домен (анти-CD3) и альбумин-связывающий домен (анти-ALB) имеют по меньшей мере один из следующих форматов от N-конца к C-концу:

анти-ALB: анти-FLT3: анти-CD3;

анти-CD3: анти-FLT3: анти-ALB;

анти-FLT3: анти-CD3: анти-ALB;

анти-ALB: анти-CD3: анти-FLT3;

анти-FLT3: анти-ALB: анти-CD3; и

анти-CD3: анти-ALB: анти-FLT3.

23. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-22, где анти-FLT3 домен представляет собой sdAb.

24. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-23, где анти-CD3 домен представляет собой scFv.

25. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-24, где анти-ALB домен представляет собой sdAb.

26. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-25, где анти-CD3 домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373.

27. FLT3-связывающий домен по любому из пп.18-26, где анти-ALB домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372.

28. FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-27, где FLT3-связывающий домен связывается с FLT3 человека и FLT3 яванского макака.

29. FLT3-связывающий домен, который имеет полумаксимальную эффективную концентрацию (EC_{50}) от по меньшей мере приблизительно 0,5 пМ до приблизительно 6000 пМ в анализе зависимой от Т-клеток клеточной цитотоксичности, где анализ измеряет EC_{50} FLT3-связывающего домена в отношении опосредуемого Т-клетками уничтожения экспрессирующих FLT-3 клеток.

30. FLT3-связывающий домен по п.29, где FLT-3-экспрессирующие клетки представляют собой лейкозные клетки.

31. FLT3-связывающий домен по п.30, где лейкозные клетки происходят из клеточной линии, где клеточная линия представляет собой MV-4-11, EOL1, THP1, MOLM3 или HL60.

32. FLT3-связывающий домен по любому из пп.29-31, содержащий по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 89, 91, 92, 93 и 100;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393, и 394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 149, 150, 151, 152, 153, 154, 393 и 394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 173, 186 и 195.

33. FLT3-связывающий домен по п.32, содержащий по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 91, 149 и 195;

SEQ ID No: 91, 150 и 195;

SEQ ID No: 100, 151 и 186;

SEQ ID No: 92, 152 и 195;

SEQ ID No: 93, 153 и 195;

SEQ ID No: 91, 154 и 195;

SEQ ID No: 89, 393 и 173; и

SEQ ID No: 89, 394 и 173.

34. FLT3-связывающий домен по любому из пп.29-33, содержащий

последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 70% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 71-76 и 389-390.

35. FLT3-связывающий домен по любому из пп.29-34, где FLT3-связывающий домен является частью мультиспецифического антитела.

36. FLT3-связывающий домен по п.35, где мультиспецифическое антитело содержит (i) FLT3-связывающий домен (анти-FLT3); (ii) CD3-связывающий домен (анти-CD3); и (iii) альбумин-связывающий домен (анти-ALB).

37. FLT3-связывающий домен по п.36, где CD3 включает CD3 человека.

38. FLT3-связывающий домен по п.36 или 37, где альбумин включает сывороточный альбумин.

39. FLT3-связывающий домен по п.38, где сывороточный альбумин представляет собой сывороточный альбумин человека.

40. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-39, где FLT3-связывающий домен (анти-FLT3), CD3-связывающий домен (анти-CD3) и альбумин-связывающий домен (анти-ALB) имеют по меньшей мере один из следующих форматов от N-конца к C-концу:

анти-ALB: анти-FLT3: анти-CD3;
 анти-CD3: анти-FLT3: анти-ALB;
 анти-FLT3: анти-CD3: анти-ALB;
 анти-ALB: анти-CD3: анти-FLT3;
 анти-FLT3: анти-ALB: анти-CD3; и
 анти-CD3: анти-ALB: анти-FLT3.

41. FLT3-связывающий домен по любому из пп.29-40, где анти-FLT3 домен представляет собой sdAb.

42. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-41, где анти-CD3 домен представляет собой scFv.

43. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-42, где анти-ALB домен представляет собой sdAb.

44. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-43, где анти-CD3 домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373.

45. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-44, где анти-ALB домен содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372.

46. FLT3-связывающий домен по любому из пп.36-45, где FLT3-связывающий домен связывается с FLT3 человека, FLT3 яванского макака, или обоими из них.

47. FLT3-связывающий домен, который связывается с FLT3 человека и FLT3 яванского макака с идентичной аффинностью или аффинностью, которая отличается вплоть до приблизительно 58 раз.

48. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок, содержащий

(A) первый домен, который связывает CD3 человека;

(B) второй домен, который связывает белок сывороточный альбумин человека; и

(C) третий домен, который связывает FLT3 человека или FLT3 яванского макака,

где домены соединены в соответствии с одной из следующих ориентаций от N-конца к C-концу: H₂N-(A)-(C)-(B)-COOH, H₂N-(B)-(A)-(C)-COOH, H₂N-(C)-(B)-(A)-COOH, H₂N-(C)-(A)-(B)-COOH, H₂N-(A)-(B)-(C)-COOH или H₂N-(B)-(C)-(A)-COOH, или через линкеры L1 и L2, от N-конца к C-концу: H₂N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH, H₂N-(B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH, H₂N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH, H₂N-(C)-L1-(A)-L2-(B)-COOH, H₂N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH или H₂N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH.

49. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по п.48, где первый домен представляет собой scFv, который содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, и легкую цепь, содержащую CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC, где CDR1 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 397; CDR2 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 398; CDR3 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 399; CDR1 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 400; CDR2 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 401; и CDR3 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 402 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 402.

50. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по п.48 или 49, где первый домен представляет собой scFv, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373.

51. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-50, где второй домен представляет собой sdAb, которое содержит CDR1, CDR2 и CDR3, где CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 403; CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 404 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 404; и CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 405.

52. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-51, где второй домен представляет собой sdAb, которое содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 372.

53. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-52, где третий домен представляет собой sdAb, содержащее по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1, CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195.

54. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-53, где третий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 77, 109 и 155;

SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 81, 112 и 155;

SEQ ID No: 77, 113 и 157;

SEQ ID No: 82, 110 и 156;

SEQ ID No: 77, 114 и 158;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 83, 115 и 155;

SEQ ID No: 84, 111 и 155;

SEQ ID No: 79, 116 и 156;

SEQ ID No: 85, 111 и 155;

SEQ ID No: 86, 110 и 156;

SEQ ID No: 87, 110 и 156;

SEQ ID No: 88, 117 и 159;

SEQ ID No: 88, 118 и 160;

SEQ ID No: 88, 119 и 161;

SEQ ID No: 88, 120 и 162;

SEQ ID No: 88, 121 и 163;

SEQ ID No: 88, 122 и 164;
SEQ ID No: 88, 121 и 165;
SEQ ID No: 88, 121 и 166;
SEQ ID No: 88, 122 и 167;
SEQ ID No: 88, 122 и 168;
SEQ ID No: 88, 121 и 169;
SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;
SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;
SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;

SEQ ID No: 92, 152 и 195;

SEQ ID No: 93, 153 и 195;

SEQ ID No: 91, 154 и 195;

SEQ ID No: 89, 393 и 173; и

SEQ ID No: 89, 394 и 173.

55. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-54, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 196-272 и 391-392, или последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 196-272 и 391-392.

56. Нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок, содержащий связывающую часть, которая содержит петлю не CDR, расщепляемый линкер, FLT3-связывающий домен и CD3-связывающий домен, где петля не CDR способна связываться с FLT3-связывающим доменом и где связывающая часть способна маскировать связывание FLT3-связывающего домена с его мишенью.

57. Нацеленный на FLT3 триспецифический белок по п.56, где CD3-связывающий домен представляет собой scFv, который содержит тяжелую цепь, содержащую CDR1 HC, CDR2 HC, CDR3 HC, и легкую цепь, содержащую CDR1 LC, CDR2 LC или CDR3 LC, где CDR1 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 397; CDR2 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 398 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 398; CDR3 HC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 399; CDR1 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 400 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 400; CDR2 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 401; и CDR3 LC содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 402 или аминокислотную последовательность, содержащую одну или несколько замен в последовательности SEQ ID NO: 402.

58. Нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок по п.56 или 57, где CD3-связывающий домен представляет собой scFv, который содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 90% идентична последовательности, указанной в SEQ ID No: 373.

59. Нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок по любому из пп.56-58, где FLT3-связывающий домен представляет собой sdAb, содержащее по меньшей мере три определяющих комплементарность области (CDR1,

CDR2 и CDR3), где

- CDR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 77-108;

- CDR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154, и 393-394, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 109-154 и 393-394;

- CDR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195, или последовательность, содержащую одну или несколько аминокислотных замен в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 155-195.

60. Нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок по любому из пп.56-59, где FLT3-связывающий домен содержит по меньшей мере один из следующего набора последовательностей (CDR1, CDR2 и CDR3):

SEQ ID No: 77, 109 и 155;

SEQ ID No: 78, 109 и 155;

SEQ ID No: 79, 110 и 156;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 81, 112 и 155;

SEQ ID No: 77, 113 и 157;

SEQ ID No: 82, 110 и 156;

SEQ ID No: 77, 114 и 158;

SEQ ID No: 80, 111 и 155;

SEQ ID No: 83, 115 и 155;

SEQ ID No: 84, 111 и 155;

SEQ ID No: 79, 116 и 156;

SEQ ID No: 85, 111 и 155;

SEQ ID No: 86, 110 и 156;

SEQ ID No: 87, 110 и 156;

SEQ ID No: 88, 117 и 159;

SEQ ID No: 88, 118 и 160;

SEQ ID No: 88, 119 и 161;

SEQ ID No: 88, 120 и 162;

SEQ ID No: 88, 121 и 163;

SEQ ID No: 88, 122 и 164;

SEQ ID No: 88, 121 и 165;

SEQ ID No: 88, 121 и 166;

SEQ ID No: 88, 122 и 167;

SEQ ID No: 88, 122 и 168;

SEQ ID No: 88, 121 и 169;

SEQ ID No: 88, 118 и 165;
SEQ ID No: 88, 123 и 170;
SEQ ID No: 88, 124 и 171;
SEQ ID No: 88, 117 и 172;
SEQ ID No: 89, 125 и 173;
SEQ ID No: 90, 126 и 174;
SEQ ID No: 90, 127 и 175;
SEQ ID No: 90, 125 и 176;
SEQ ID No: 90, 128 и 175;
SEQ ID No: 90, 128 и 177;
SEQ ID No: 91, 129 и 178;
SEQ ID No: 91, 130 и 178;
SEQ ID No: 92, 131 и 178;
SEQ ID No: 93, 132 и 178;
SEQ ID No: 94, 133 и 179;
SEQ ID No: 91, 134 и 178;
SEQ ID No: 95, 135 и 180;
SEQ ID No: 96, 136 и 181;
SEQ ID No: 97, 137 и 182;
SEQ ID No: 97, 138 и 183;
SEQ ID No: 98, 139 и 184;
SEQ ID No: 99, 139 и 185;
SEQ ID No: 100, 140 и 186;
SEQ ID No: 101, 141 и 187;
SEQ ID No: 102, 142 и 188;
SEQ ID No: 103, 143 и 189;
SEQ ID No: 104, 144 и 190;
SEQ ID No: 105, 145 и 191;
SEQ ID No: 106, 146 и 192;
SEQ ID No: 107, 147 и 193;
SEQ ID No: 108, 148 и 194;
SEQ ID No: 91, 149 и 195;
SEQ ID No: 91, 150 и 195;
SEQ ID No: 100, 151 и 186;
SEQ ID No: 92, 152 и 195;
SEQ ID No: 93, 153 и 195;
SEQ ID No: 91, 154 и 195;
SEQ ID No: 89, 393 и 173; и
SEQ ID No: 89, 394 и 173.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая FLT3-связывающий домен по

любому из пп.1-47 и фармацевтически приемлемый носитель.

62. Фармацевтическая композиция, содержащая нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-55 и фармацевтически приемлемый носитель.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок по любому из пп.56-60 и фармацевтически приемлемый носитель.

64. Способ получения FLT3-связывающего домена по любому из пп.1-47, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую FLT3-связывающий домен по любому из пп.1-47, в условиях, позволяющих экспрессию FLT3-связывающего домена, и выделение и очистку продуцированного белка из культуры.

65. Способ получения нацеленного на FLT3 триспецифического белка по любому из пп.48-55, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеленный на FLT3 триспецифический белок по любому из пп.48-55, в условиях, позволяющих экспрессию нацеленного на FLT3 триспецифического белка, и выделение и очистку очищенного белка из культуры.

66. Способ получения нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка по любому из пп.56-60, причем указанный способ включает культивирование хозяина, трансформированного или трансфицированного вектором, содержащим последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую нацеленный на FLT3 активный в зависимости от условий связывающий белок по любому из пп.56-60, в условиях, позволяющих экспрессию нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка, и выделение и очистку продуцированного белка из культуры.

67. Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающий введение FLT3-связывающего домена по любому из пп.1-47 или фармацевтической композиции по п.61 индивидууму, нуждающемуся в этом.

68. Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающий введение нацеленного на FLT3 триспецифического белка по любому из пп.48-55 или фармацевтической композиции по п.62, индивидууму, нуждающемуся в этом.

69. Способ лечения или облегчения пролиферативного заболевания или опухолевого заболевания, включающий введение нацеленного на FLT3 активного в зависимости от условий связывающего белка по любому из пп.56-60 или фармацевтической композиции по п.63, индивидууму, нуждающемуся в этом.

70. Способ по любому из пп.67-69, где индивидуумом является человек.

71. Способ по п.69, где способ дополнительно включает введение средства в комбинации с FLT3-связывающим доменом по любому из пп.1-47, нацеленным на FLT3 триспецифическим белком по любому из пп.48-55, нацеленным на FLT3 активным в зависимости от условий связывающим белком по любому из пп.56-60 или фармацевтической композицией по любому из пп.61-63.

72. Способ по любому из пп.67-71, где опухолевое заболевание включает гематологическую злокачественную опухоль.

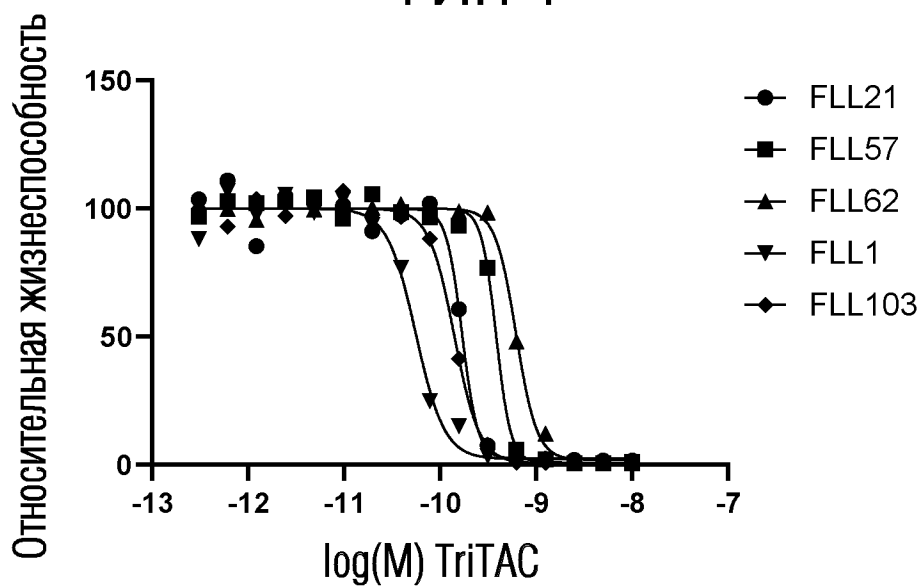
73. Способ по п.72, где гематологическая злокачественная опухоль включает острый миелоидный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром или хронический миеломоноцитарный лейкоз.

74. Способ по любому из пп.67-71, где опухолевое заболевание выбран из группы, состоящей из: острого лейкоза (ALL), острого миелогенного лейкоза (AML), миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и хронического миелогенного лейкоза (CML), хронического миеломоноцитарного лейкоза, недифференцированного AML (M0), миелобластного лейкоза (M1), миелобластного лейкоза (M2; с созреванием клеток), промиелоцитарного лейкоза (M3 или вариант M3 [M3V]), миеломоноцитарного лейкоза (M4 или вариант M4 с эозинофилией [M4E]), моноцитарного лейкоза (M5), эритролейкоза (M6), мегакариобластного лейкоза (M7), изолированной гранулоцитарной саркомы и хлоромы; лимфом, таких как лимфома Ходжкина (HL), неходжскинская лимфома (NHL), В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы, лимфоплазмоцитоидная лимфома, моноцитоидная В-клеточная лимфома, лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), анапластическая (например, Ki 1+) крупноклеточная лимфома, взрослая Т-клеточная лимфома/лейкоз, лимфома из клеток мантийной зоны, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, ангиоцентрическая лимфома, кишечная Т-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, Т-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (T-Lbly/T-ALL), периферическая Т-клеточная лимфома, лимфобластная лимфома, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, истинная гистиоцитарная лимфома, первичная лимфома центральной нервной системы, первичная эффузионная лимфома, лимфобластная лимфома (LBL), гемопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, острый лимфобластный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, фолликулярная лимфома, диффузная гистиоцитарная лимфома (DHL), лимфома лимфатической ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из предшественников, Т-клеточная лимфома кожи (CTLC) (также называемая фунгоидным микозом или синдромом Сезари), внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфоматоидный

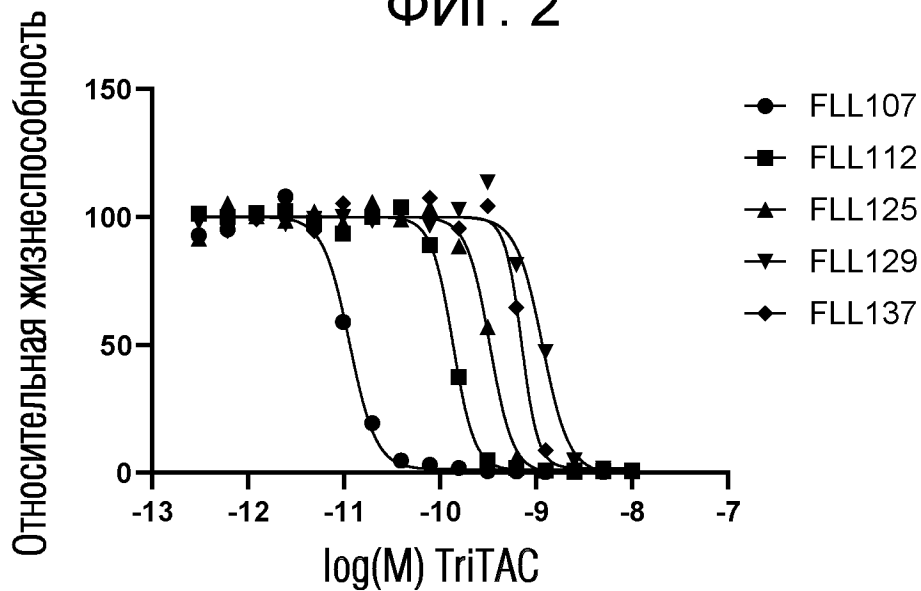
гранулематоз, богатая Т-клетками/гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ножной тип), EBV-положительная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома пожилых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, ассоциированная с воспалением, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, ALK-положительная крупноклеточная В-клеточная лимфома, плазмабластная лимфома, крупноклеточная В-клеточная лимфома, возникающая при HHV8-ассоциированной многоочаговой болезни Кастанелана, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта, В-клеточная лимфома неклассифицированная с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфоплазматической лимфомой Ходжкина и лимфоплазматическая лимфома (LPL) с макроглобулиной Вальденстрема; миелом, таких как IgG-миелома, миелома легких цепей, несекреторная миелома, вялотекущая миелома (также называемая невыраженной миеломой), солитарная плазмоцитома и множественные миеломы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), волосакоклеточной лимфомы; гемопоэтических опухолей миелоидного роста, опухолей мезенхимного происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому; семиномы, тератокарциномы, опухолей центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, шванномы; опухолей мезенхимного происхождения, включая фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и других опухолей, включая меланому, пигментную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному, гемопоэтические опухоли лимфоидного роста, например, Т-клеточные и В-клеточные опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, Т-клеточные нарушения, такие как Т-пролимфоцитарный лейкоз (T-PLL), включая мелкоклеточный и медуллярный тип; крупноклеточной гранулярно-лимфоцитарный лейкоз (LGL), предпочтительно Т-клеточного типа; гепатоспленическую лимфому a/d T-NHL; периферическую/посттимическую Т-клеточную лимфому (плейоморфный и иммунобластный подтипы); ангиоцентрическую (назальную) Т-клеточную лимфому; рак головы или шеи, рак почки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы; острую миелоидную лимфому, а также любые их комбинации.

1/20

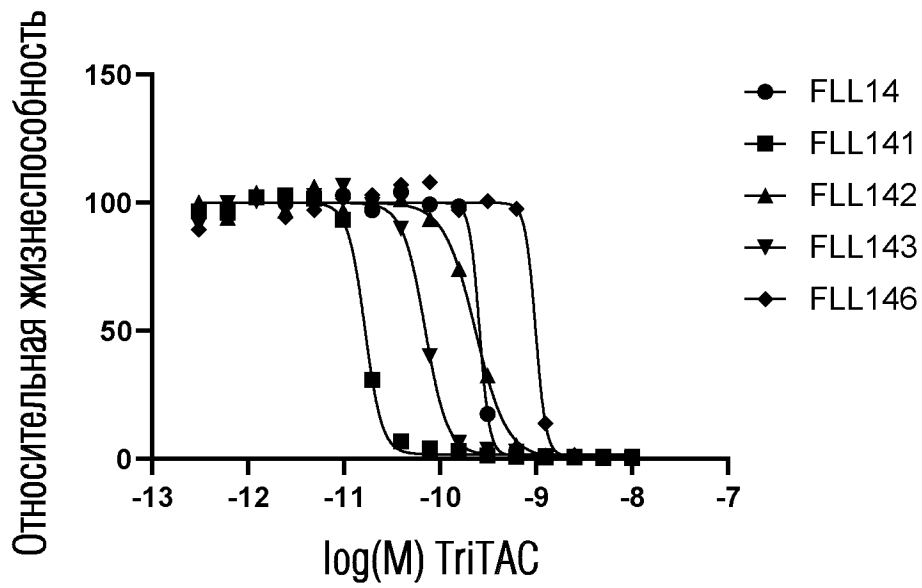
ФИГ. 1



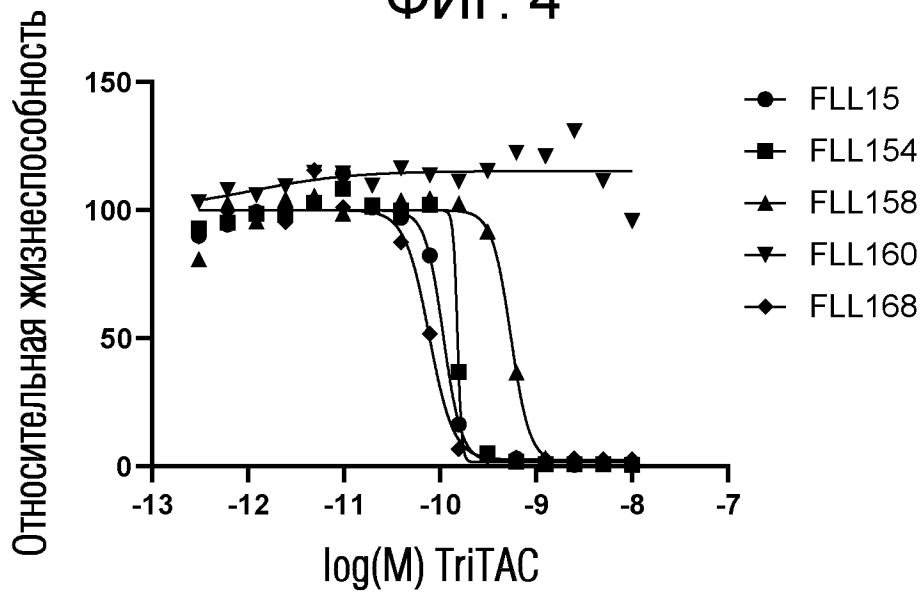
ФИГ. 2



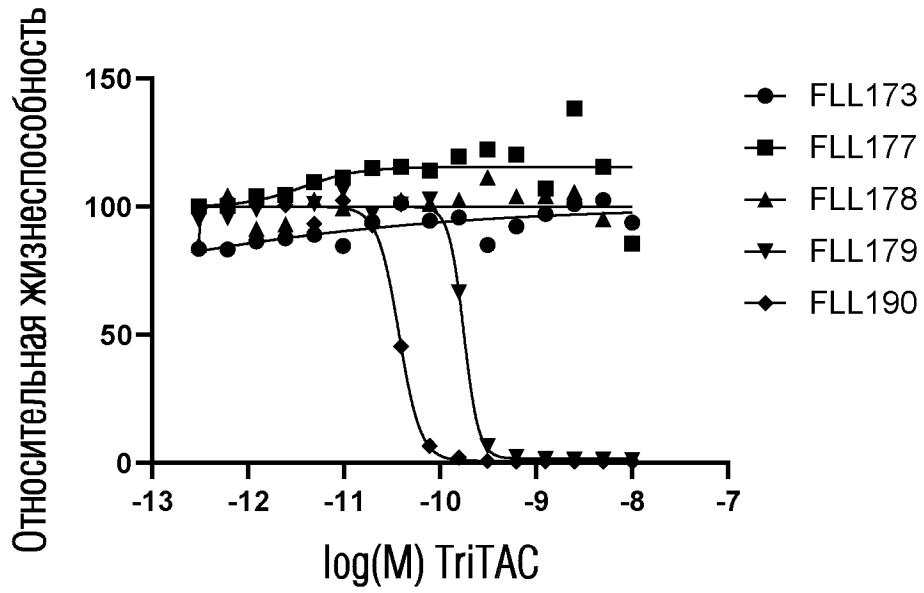
ФИГ. 3



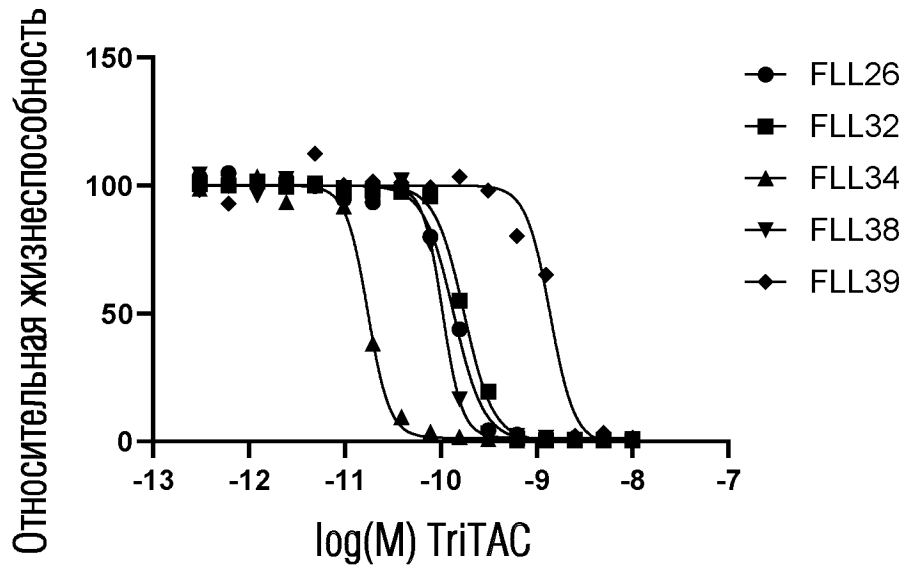
ФИГ. 4



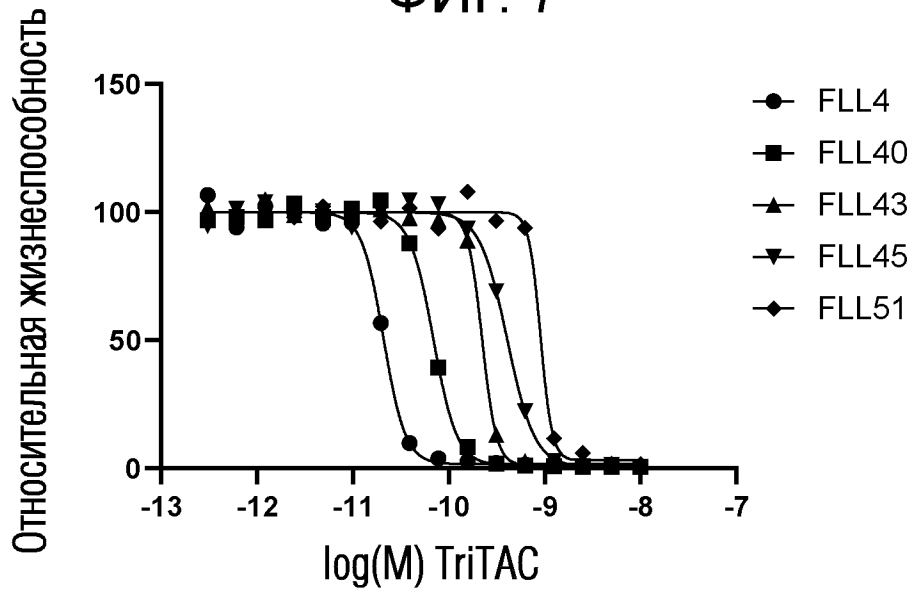
ФИГ. 5



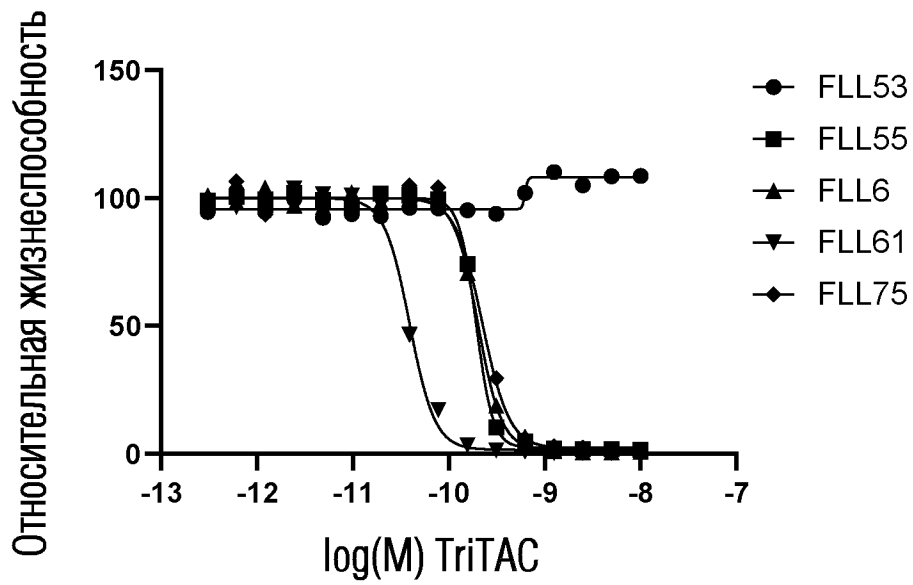
ФИГ. 6



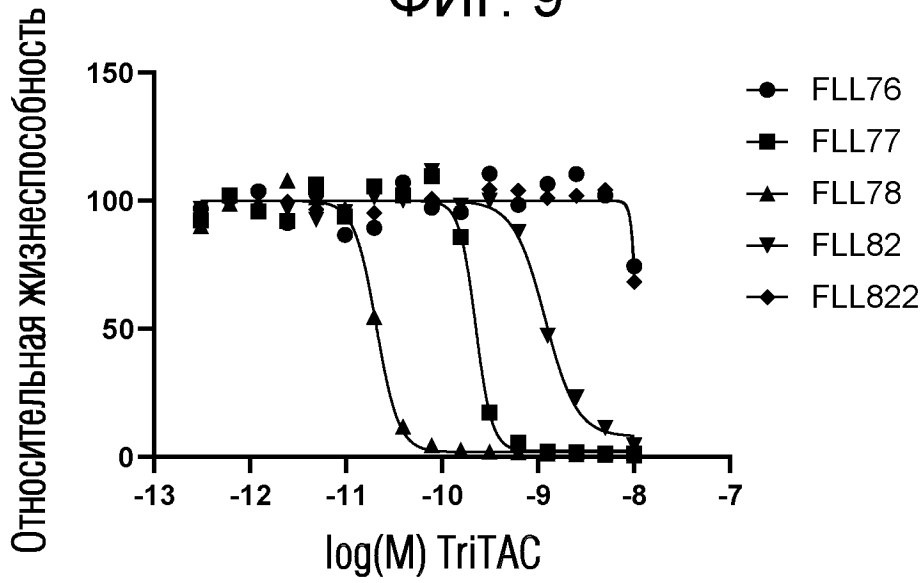
ФИГ. 7



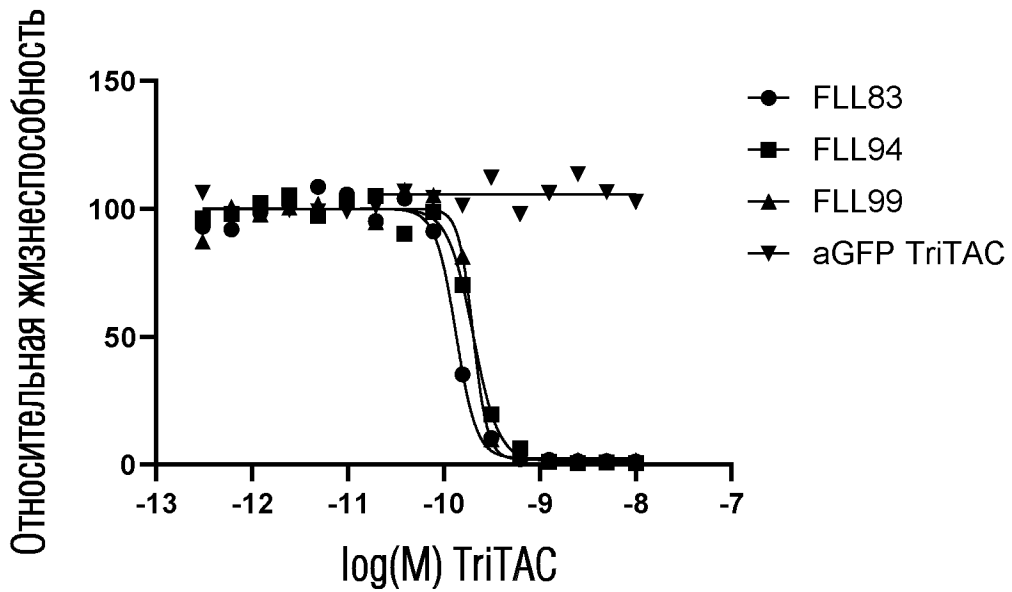
ФИГ. 8



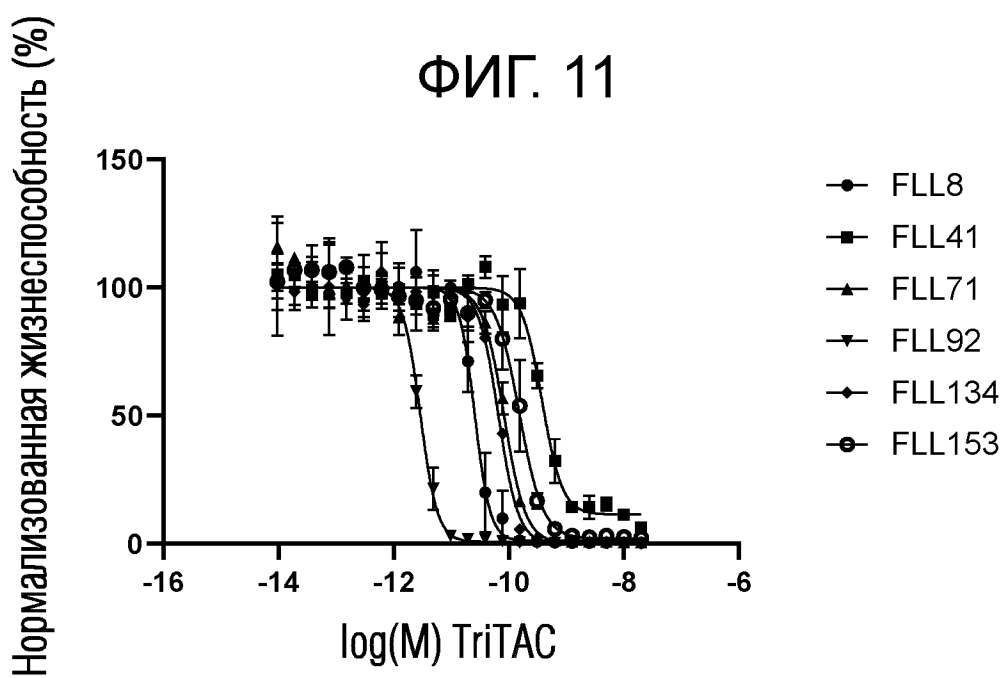
ФИГ. 9



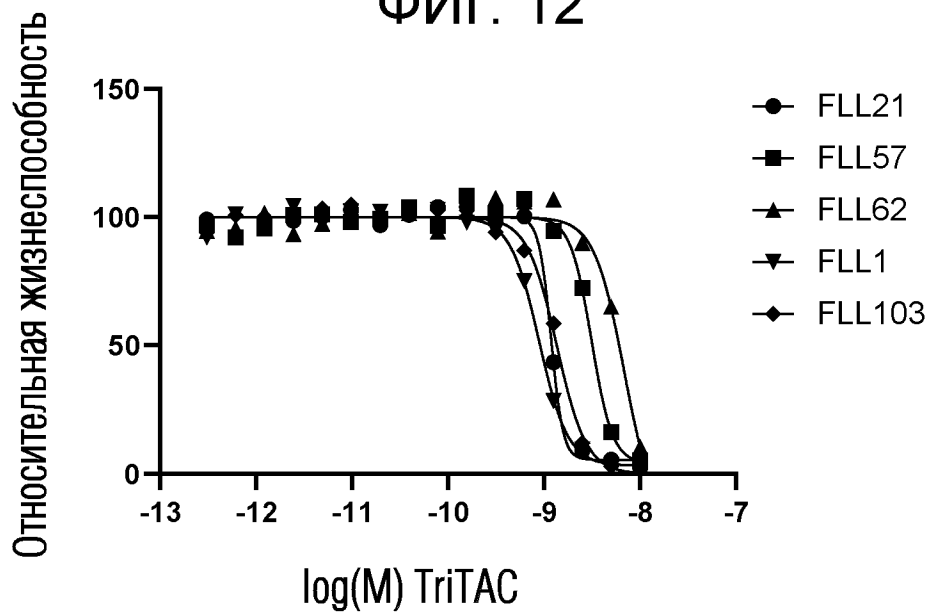
ФИГ. 10



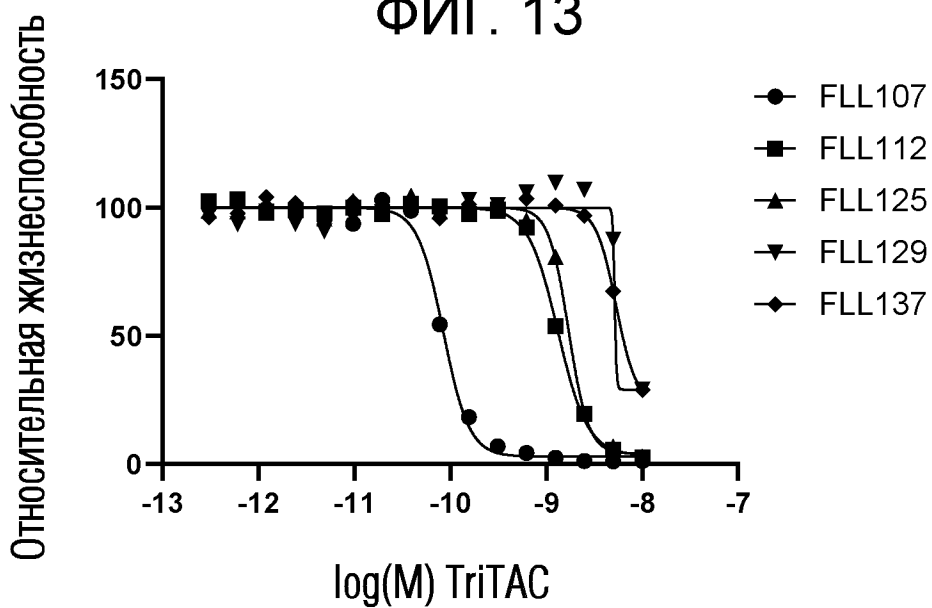
ФИГ. 11



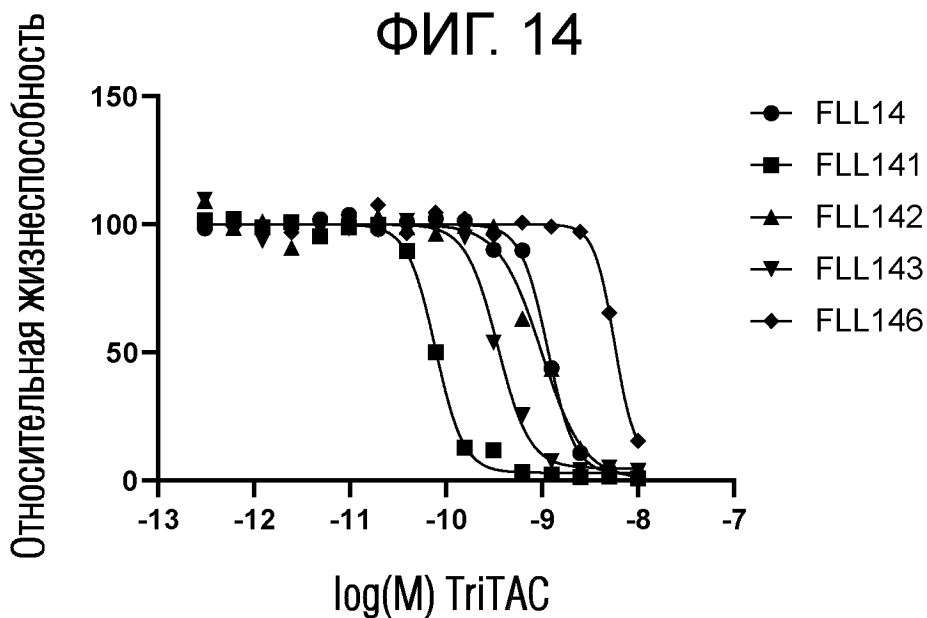
ФИГ. 12



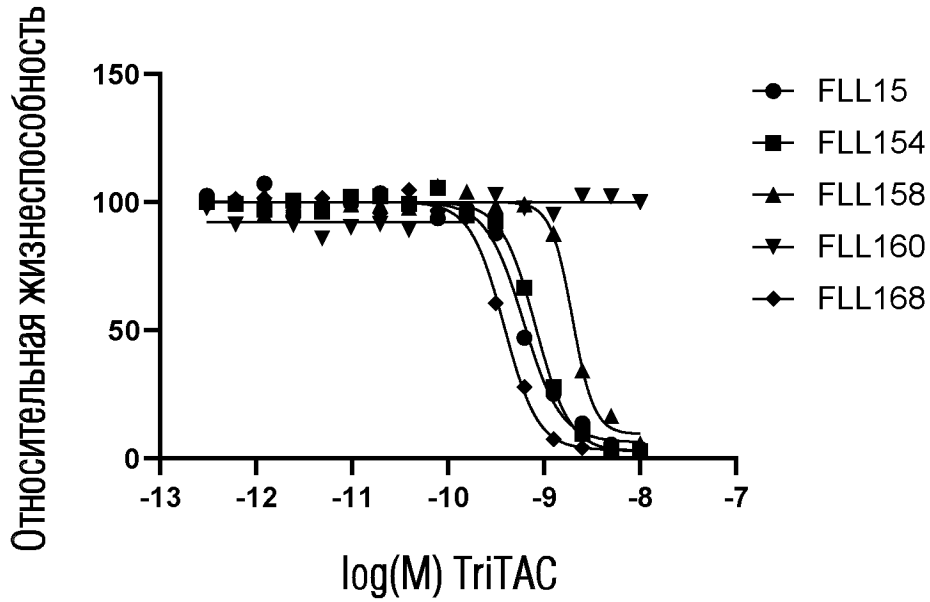
ФИГ. 13



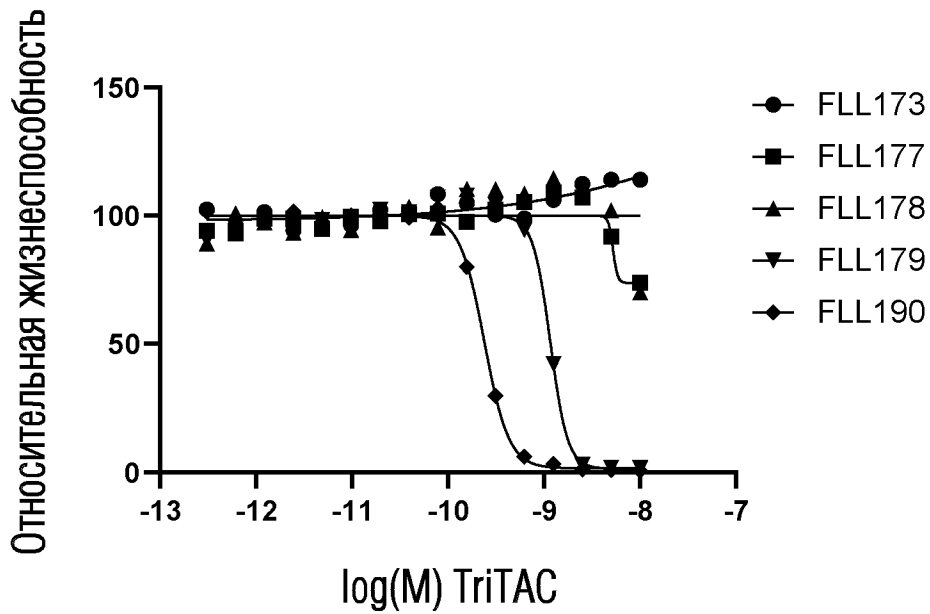
ФИГ. 14



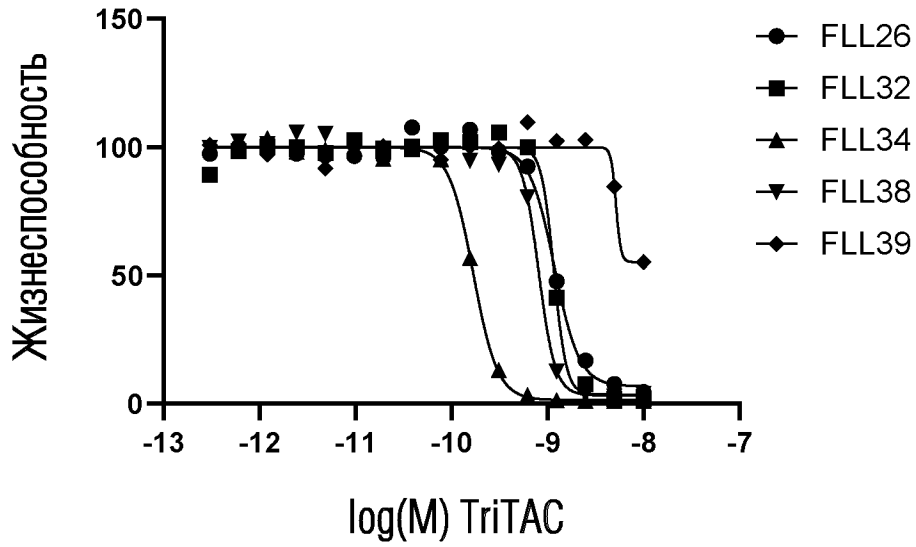
ФИГ. 15



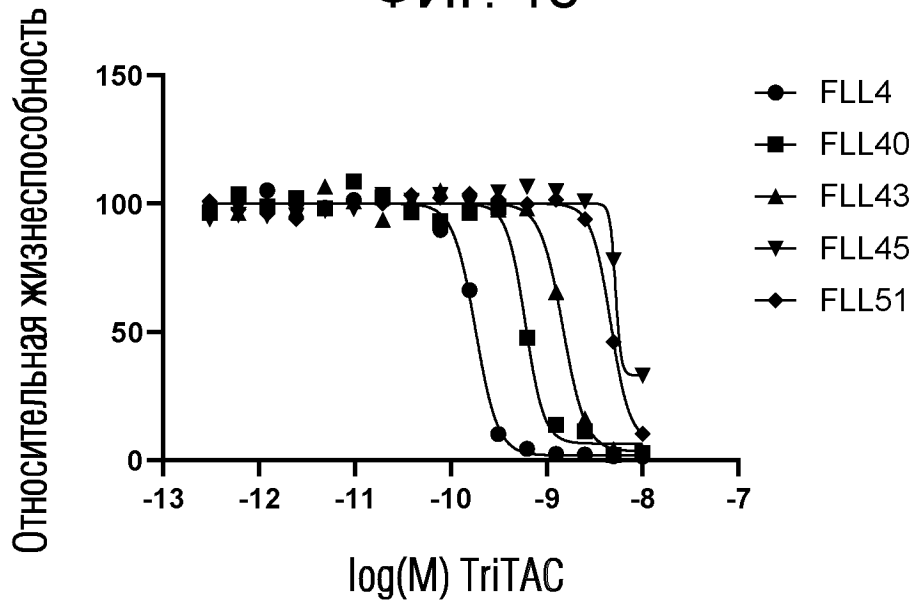
ФИГ. 16



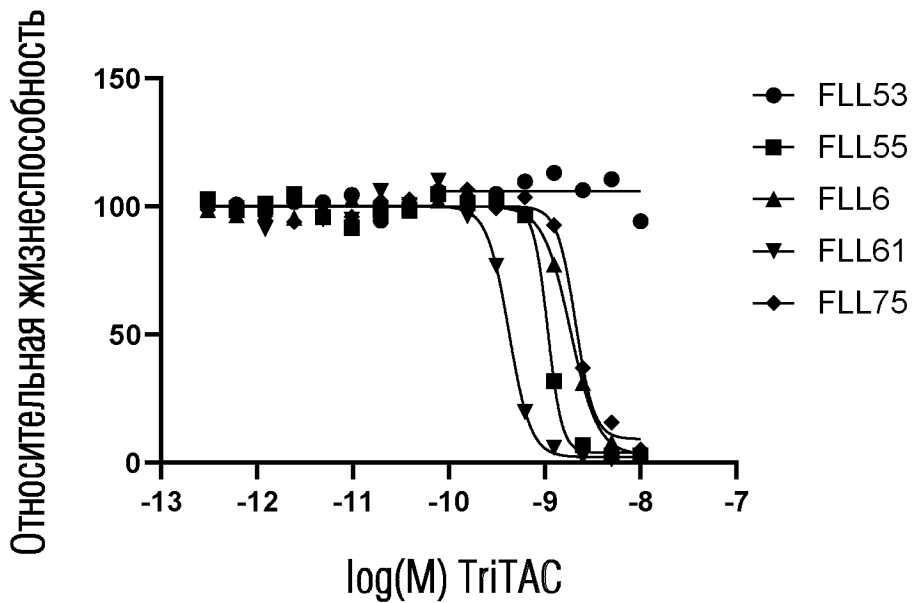
ФИГ. 17



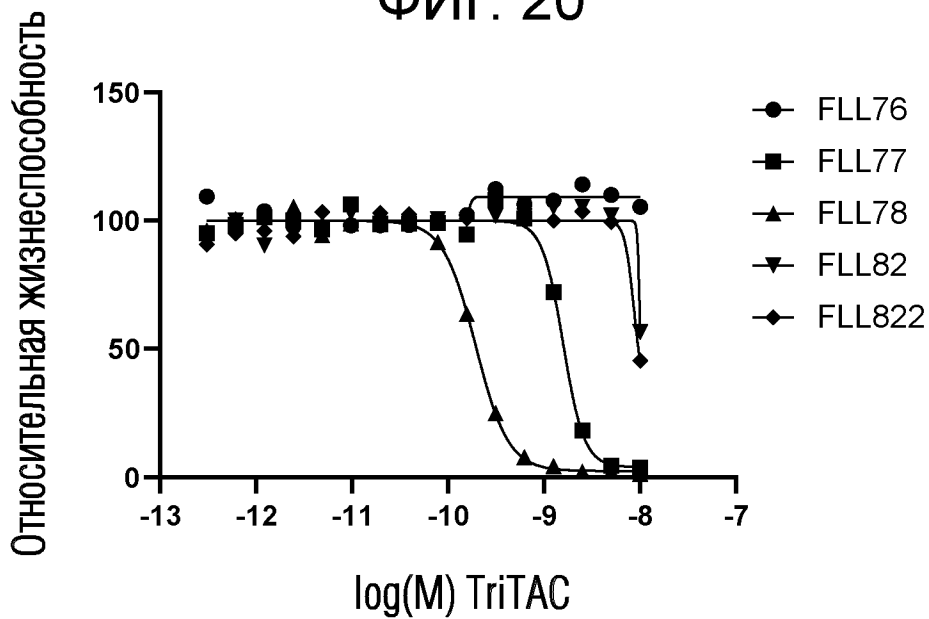
ФИГ. 18



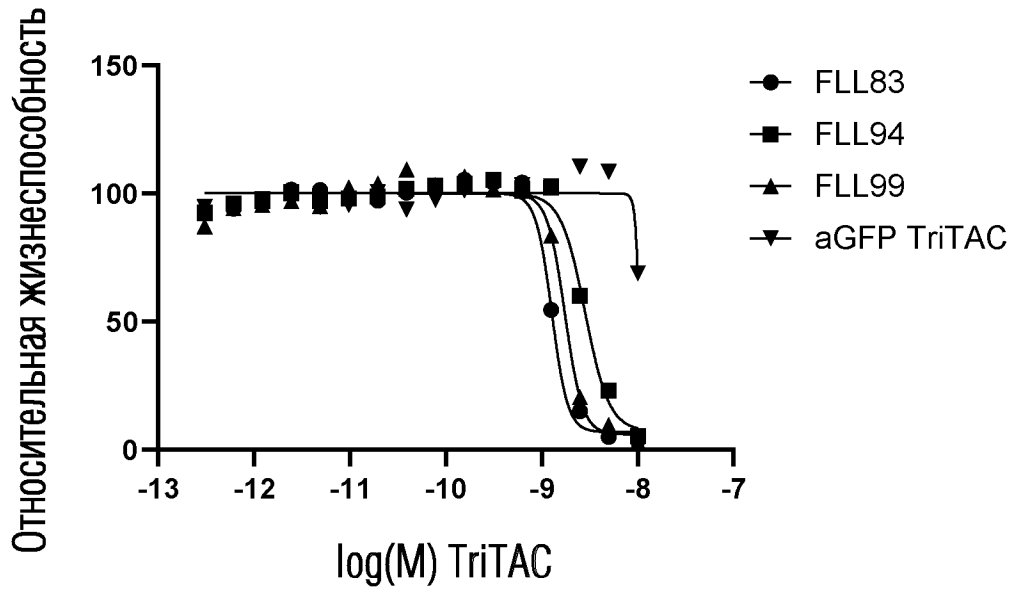
ФИГ. 19



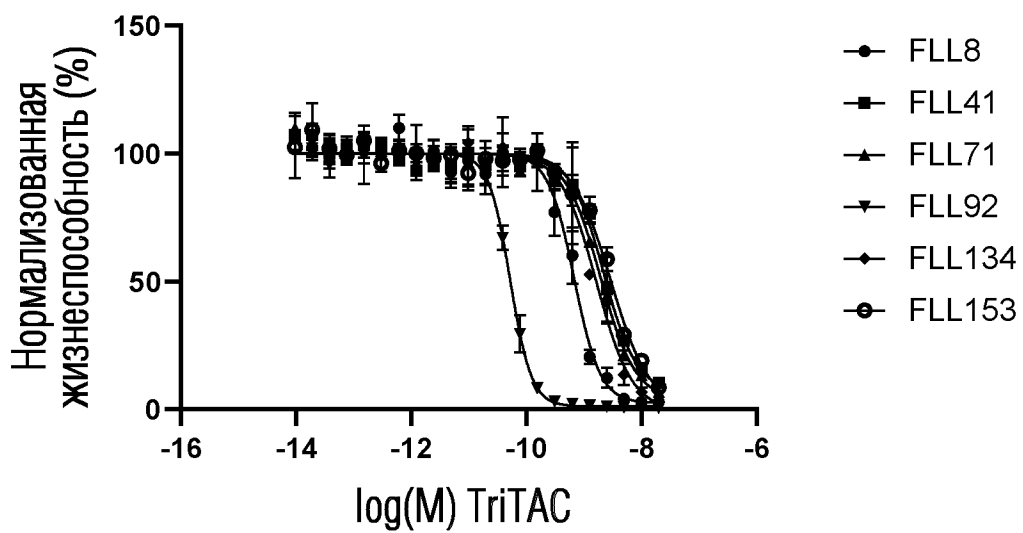
ФИГ. 20



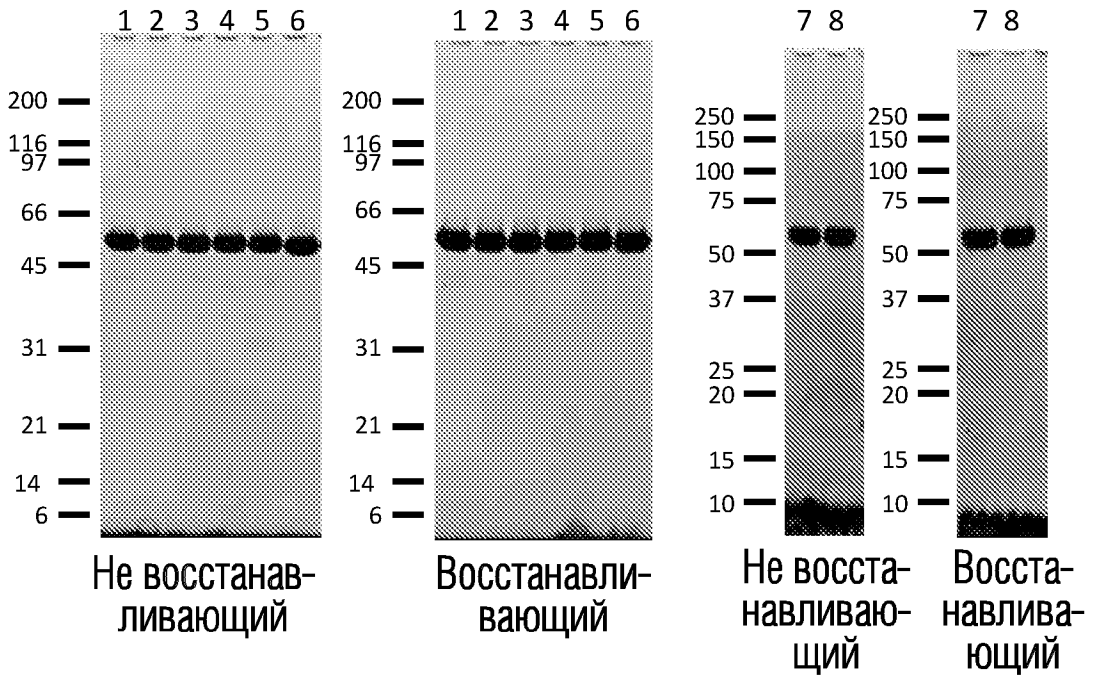
ФИГ. 21



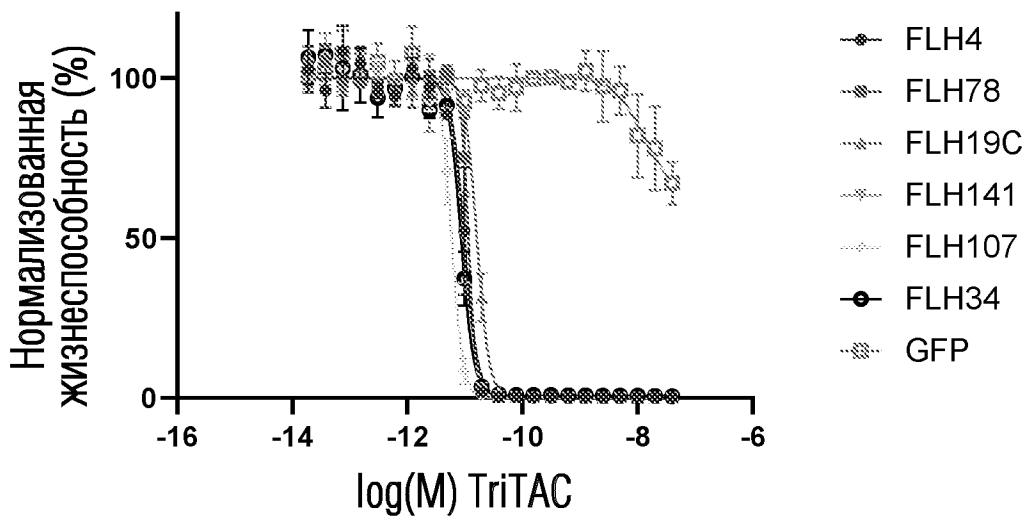
ФИГ. 22



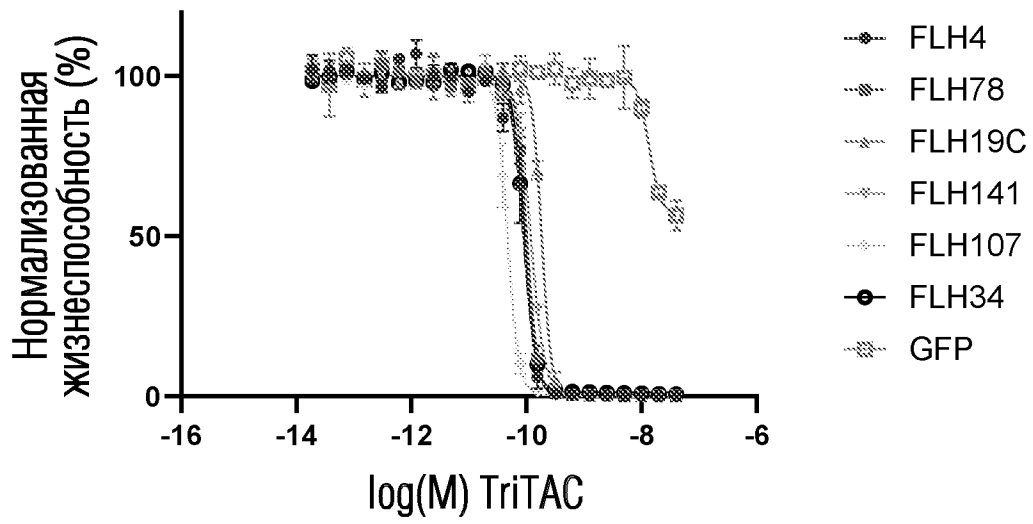
ФИГ. 23



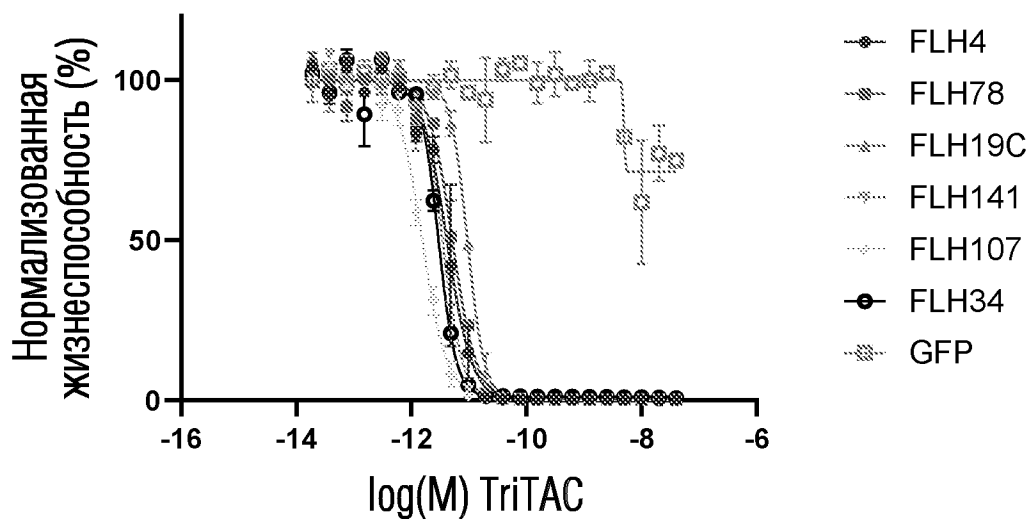
ФИГ. 24



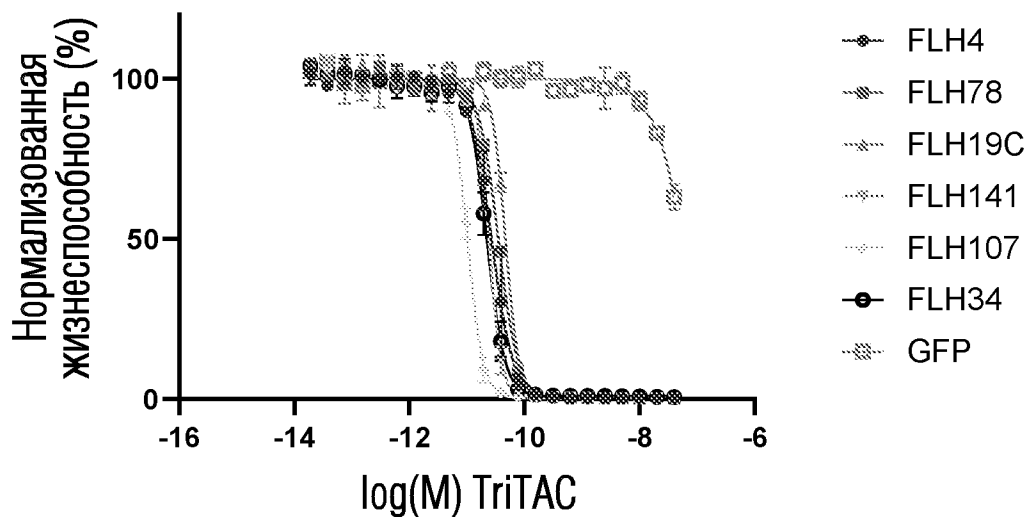
ФИГ. 25



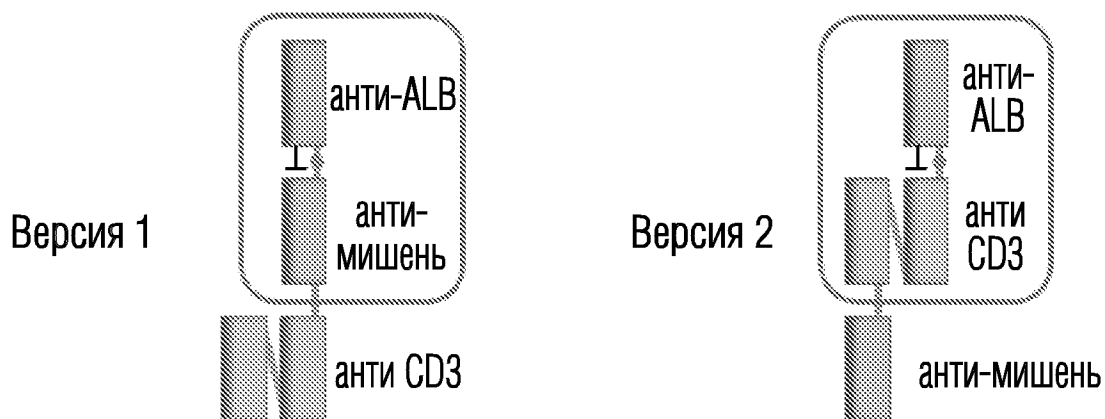
ФИГ. 26



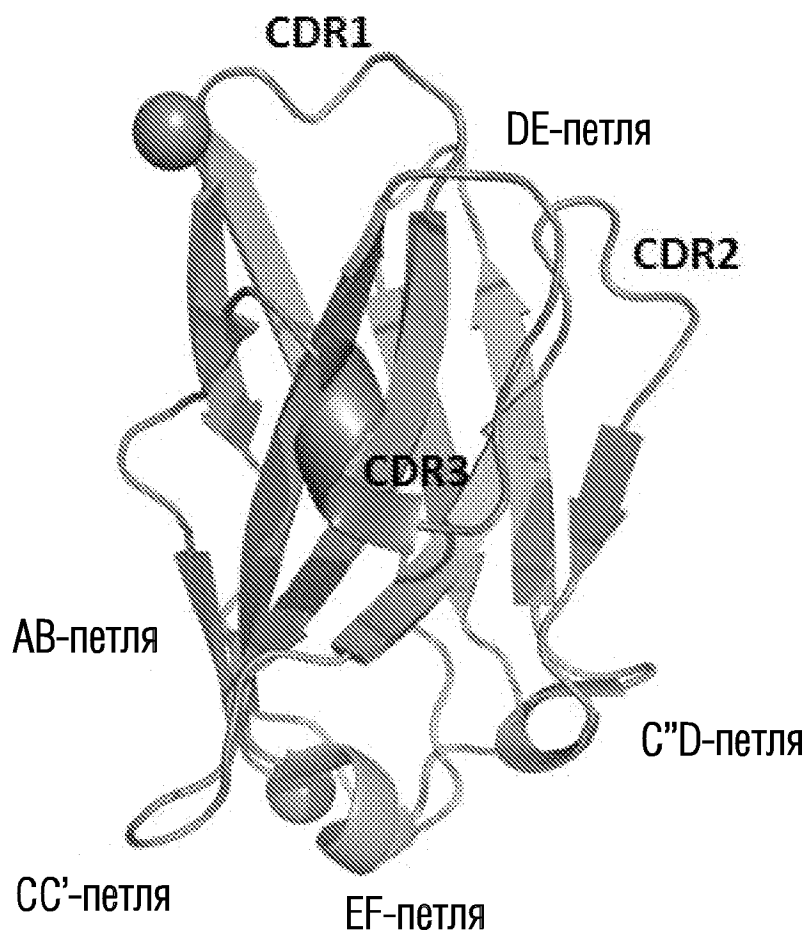
ФИГ. 27



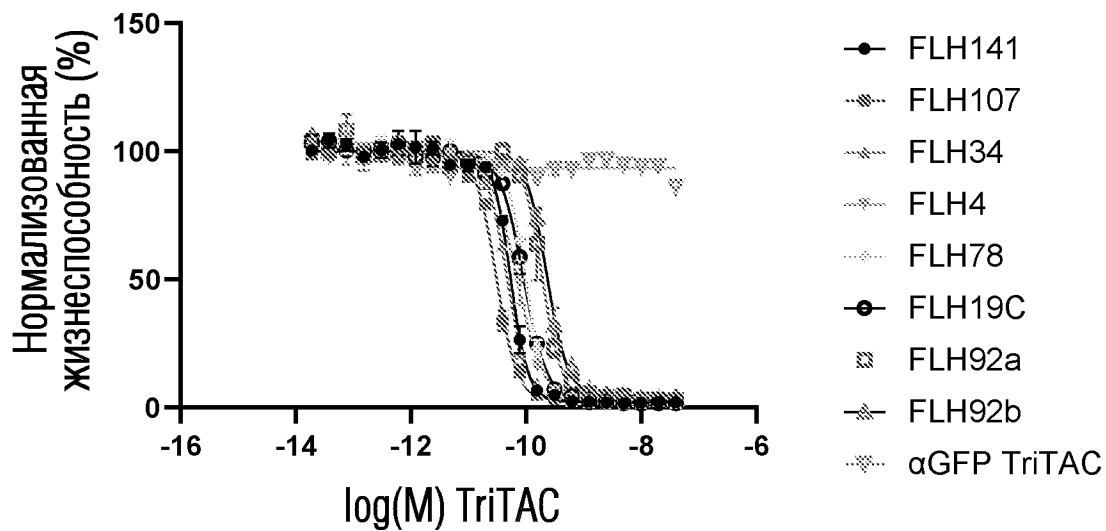
ФИГ. 28



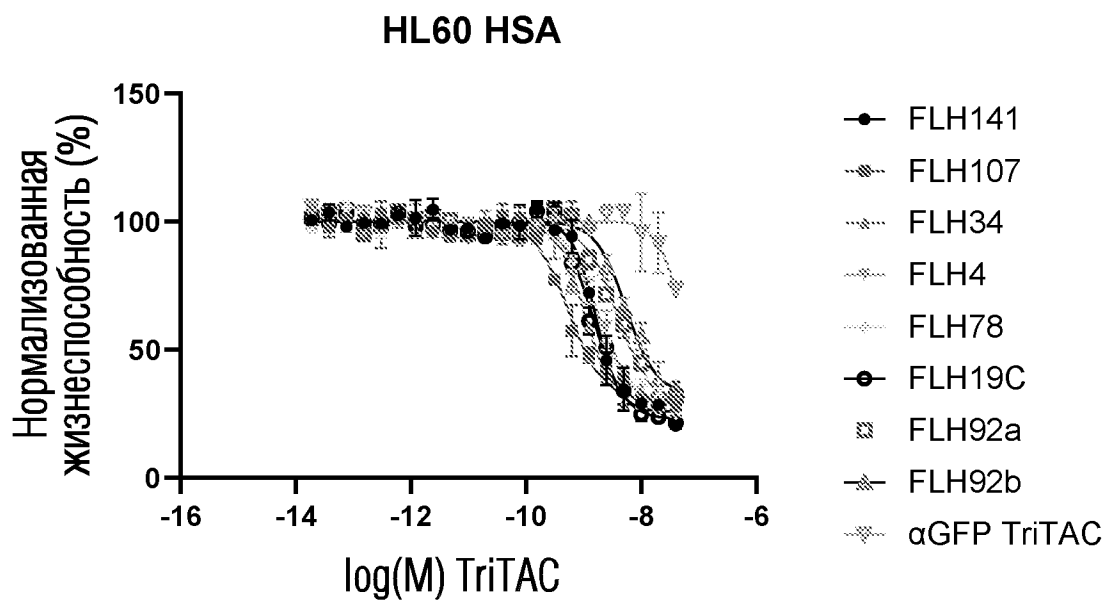
ФИГ. 29



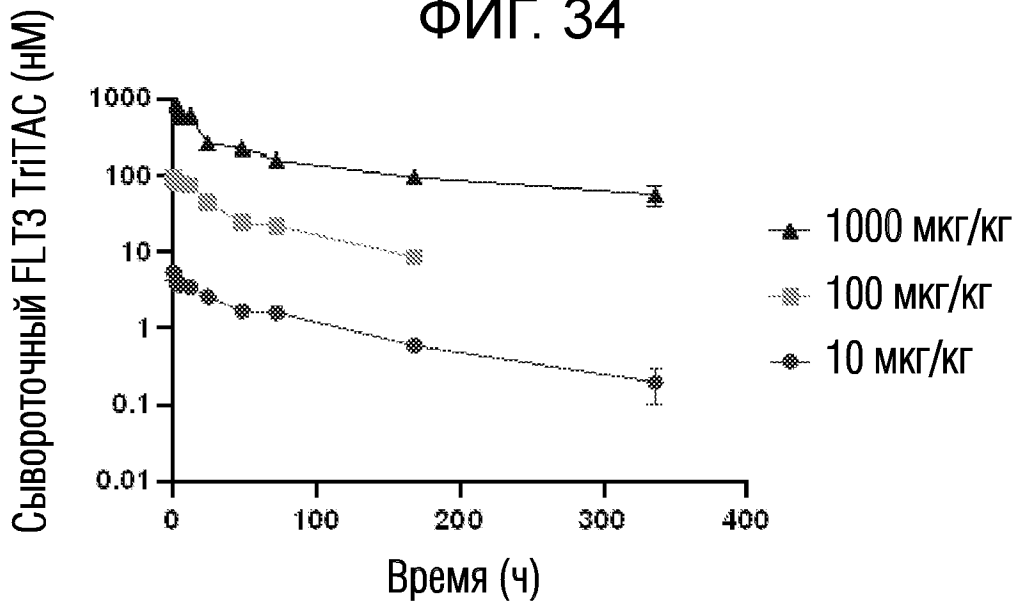
ФИГ. 32



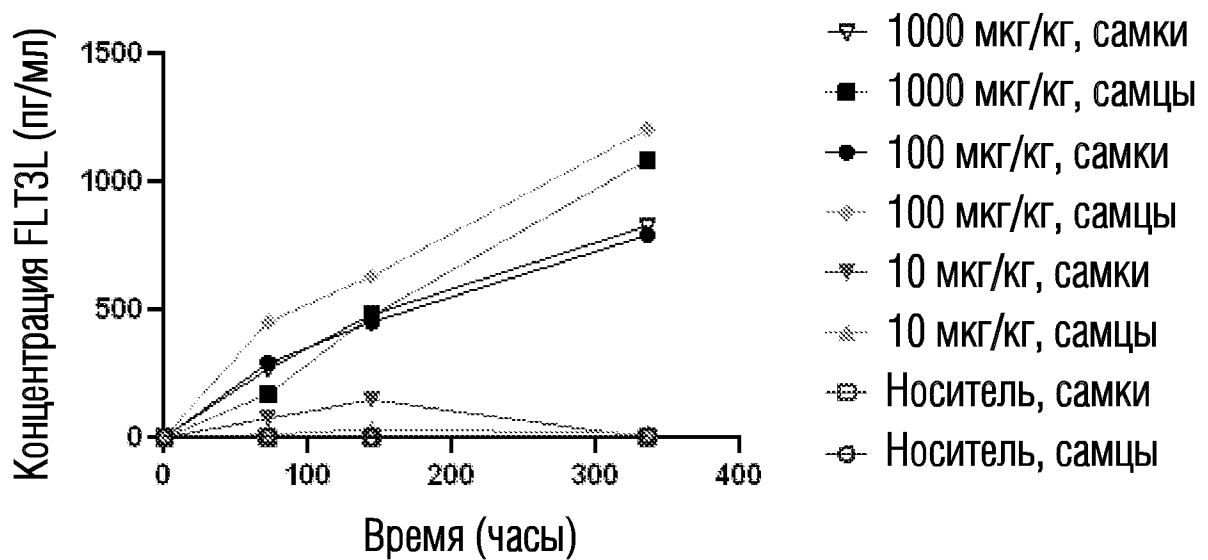
ФИГ. 33



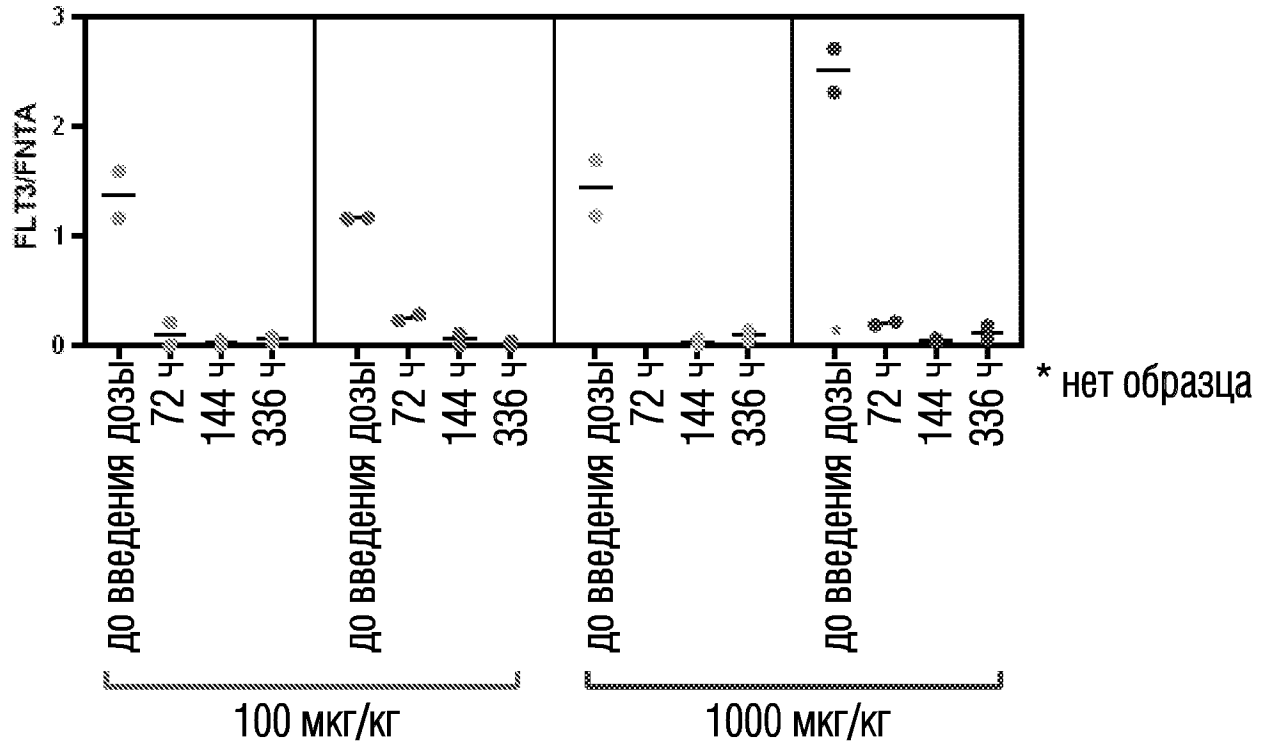
ФИГ. 34



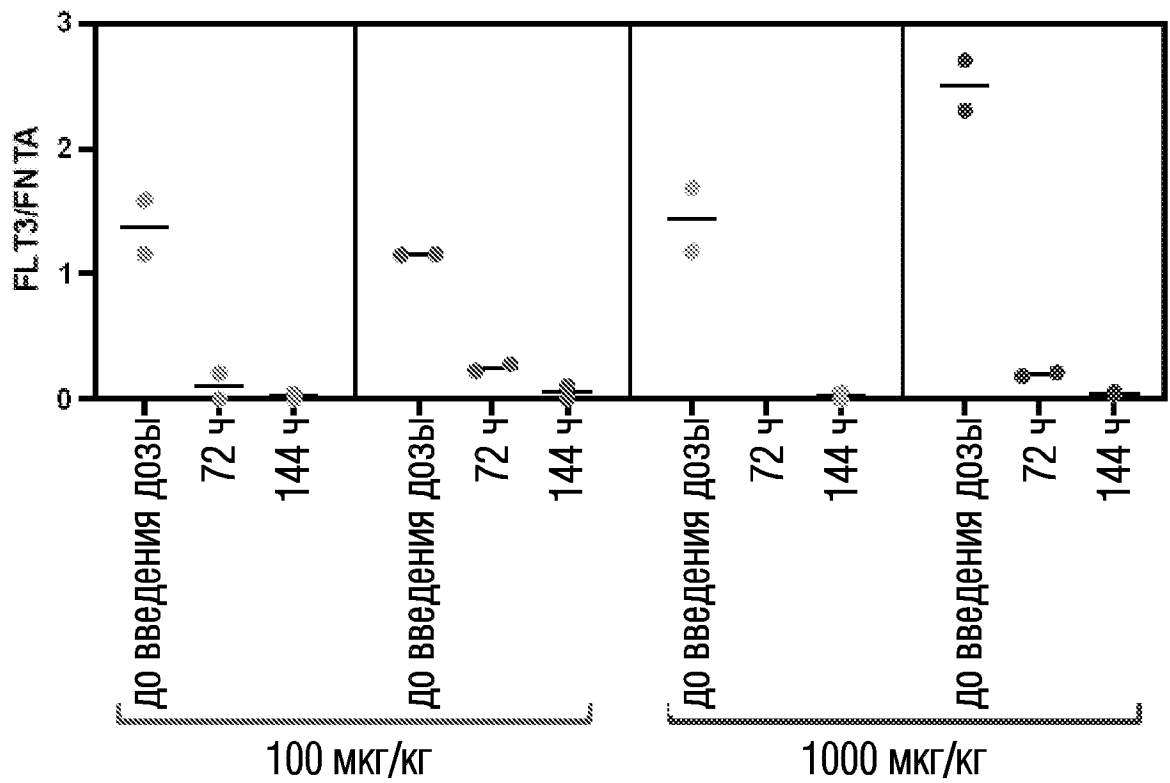
ФИГ. 35



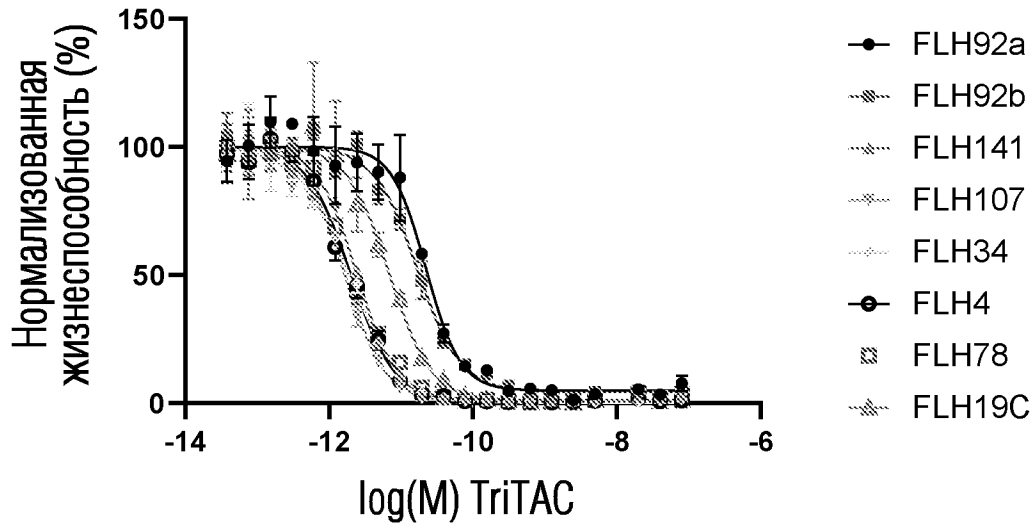
ФИГ. 36



ФИГ. 37



ФИГ. 38



ФИГ. 39

