

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490226 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.23

(51) Int. Cl. *A61P 31/14* (2006.01)  
*C07K 16/10* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.13

(54) АНТИТЕЛА К ШИПОВИДНОМУ ГЛИКОПРОТЕИНУ SARS-CoV-2 И  
АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ФРАГМЕНТЫ

(31) 63/221,846; 63/245,020; 63/286,514;  
63/289,126; 63/289,419; 63/291,328;  
63/301,002; 63/306,909; 63/354,632

(71) Заявитель:  
**РИДЖЕНЕРОН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(32) 2021.07.14; 2021.09.16; 2021.12.06;  
2021.12.13; 2021.12.14; 2021.12.17;  
2022.01.19; 2022.02.04; 2022.06.22

(72) Изобретатель:  
**Баум Алина, Киратсоус Кристос,  
Янкопулос Джордж Д. (US)**

(33) US

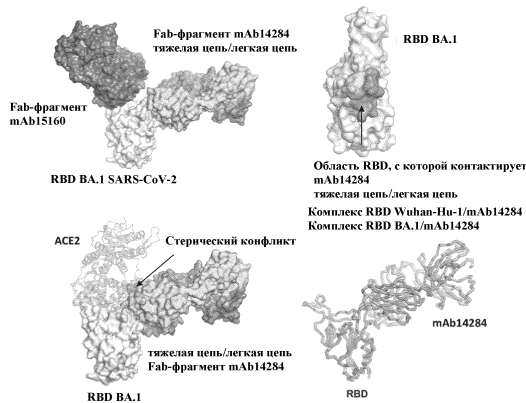
(86) PCT/US2022/036950

(74) Представитель:

(87) WO 2023/287875 2023.01.19

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с шиповидным белком коронавируса, и способы применения таких антител и фрагментов для лечения или предупреждения вирусных инфекций (например, коронавирусных инфекций).



202490226

A1

A1

202490226

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580293EA/022

### АНТИТЕЛА К ШИПОВИДНОМУ ГЛИКОПРОТЕИНУ SARS-COV-2 И АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ ФРАГМЕНТЫ

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Настоящая заявка включает посредством ссылки машиночитаемый перечень последовательностей в формате ST.26 XML под названием 11007W001-Sequence, созданный 12 июля 2022 г. и содержащий 1488419 байт.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к антителам и антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически связываются с шиповидными белками коронавируса, и к способам лечения или предупреждения коронавирусных инфекций с помощью указанных антител и фрагментов.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Недавно идентифицированные вирусы, такие как коронавирусы, трудно поддаются лечению, поскольку они недостаточно охарактеризованы. Появление данных недавно идентифицированных вирусов подчеркивает необходимость разработки новых противовирусных стратегий. Тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), представляет собой недавно появившийся коронавирус, который вызывает острое респираторное заболевание COVID-19. SARS-CoV-2 был впервые идентифицирован во время вспышки в Ухане, Китай, и по состоянию на 8 июля 2022 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила о 551296228 подтвержденных случаях, в результате которых погибло 6345595 человек. Клинические признаки COVID-19 включают лихорадку, сухой кашель и утомляемость, и заболевание может вызывать дыхательную недостаточность, приводящую к смерти.

[0004] С учетом сохраняющейся угрозы здоровью человека и, в частности, появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2, по-прежнему существует острая необходимость в видах превентивной и терапевтической противовирусной терапии для контроля SARS-CoV-2. Поскольку данный вирус использует свой шиповидный гликопротеин для взаимодействия с клеточным рецептором ACE2 и сериновой протеазой TMPRSS2 для проникновения в клетку-мишень, данный шиповидный белок представляет собой привлекательную мишень для терапевтических средств на основе антител. В частности, полностью человеческие антитела, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-S) с высокой аффинностью и которые подавляют инфекционность вируса, могут иметь важное значение для предупреждения и лечения COVID-19.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Существует необходимость в нейтрализующих терапевтических антителах к шиповидному белку SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-S) и их применении для лечения или предупреждения вирусной инфекции. Настоящее изобретение частично удовлетворяет

данную потребность посредством предоставления антител к SARS-CoV-2-S человека, таких как антитела из таблицы 4, и их комбинаций, включая, например, комбинации с другими терапевтическими средствами (например, противовоспалительными средствами, противомаларийными средствами, противовирусными средствами или другими антителами или антигенсвязывающими фрагментами), и способов их применения для лечения вирусных инфекций.

[0006] В настоящем изобретении предусмотрены нейтрализующие антигенсвязывающие белки человека, которые специфически связываются с SARS-CoV-2-S, например, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты.

[0007] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены выделенное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком коронавируса (CoV-S), где антитело имеет одну или более из следующих характеристик: (а) связывается с CoV-S с  $EC_{50}$ , составляющей менее чем приблизительно  $10^{-8}$  M; (b) демонстрирует увеличение выживаемости у животного, инфицированного коронавирусом, после введения указанному животному, инфицированному коронавирусом, по сравнению с сопоставимым животным, инфицированным коронавирусом, по отношению к которому указанное введение не осуществлялось; и/или (с) содержит три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

[0008] В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (а) вариабельную область тяжелой цепи (например, HCVR иммуноглобулина), содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4; и/или (b) вариабельную область легкой цепи (например, LCVR иммуноглобулина), содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела из таблицы 4.

[0009] В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (а) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью HCVR из таблицы 4; и/или (b) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью LCVR из таблицы 4.

[00010] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 одного антитела

из таблицы 4. В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают иммуноглобулин, который содержит HCVR и LCVR одного антитела из таблицы 4.

[00011] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 212; (b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно; (c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212; (d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220; (e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно; (f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; (g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226; (h) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228; (i) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 212/222 соответственно; (j) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно; (k) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; или (l) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228.

[00012] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 362; (b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно; (c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362; (d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 370; (e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно; (f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370; (g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376; (h) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077; (i) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:



378; (j) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 362/370 соответственно; (k) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно; (l) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370; (m) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378; или (n) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378.

[00013] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 493; (b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 соответственно; (c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493; (d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 501; (e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно; (f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501; (g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509; (h) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075; (i) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511; (j) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 493/501 соответственно; (k) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 495, 497 и 3499 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно; (l) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501; (m) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511; или (n) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511.

[00014] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 887; (b) HCVR, содержащую

HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно; (c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887; (d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 895; (e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно; (f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; (g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901; (h) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903; (i) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 887/895 соответственно; (j) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно; (k) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; или (l) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

[00015] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен антигенсвязывающий белок, который конкурирует с антителом или антигенсвязывающим фрагментом, рассмотренными выше или в данном документе, за связывание с CoV-S.

[00016] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен антигенсвязывающий белок, который связывается с тем же или с перекрывающимся эпитопом на CoV-S, что и антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные выше или в данном документе.

[00017] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные выше или в данном документе, являются полиспецифическими.

[00018] В некоторых вариантах осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент характеризуются одним или более из следующих свойств: (a) подавляют рост коронавируса; (b) связываются с поверхностью коронавируса; (c) ограничивают распространение коронавирусной инфекции клеток *in vitro*; и (d) защищают мышей, сконструированных для экспрессии белка ACE2 или TMPRSS2 человека, от смерти и/или потери веса, вызываемых коронавирусной инфекцией.

[00019] В любом из различных вариантов осуществления, рассмотренных выше или в данном документе, указанный CoV-S может представлять собой SARS-CoV-2-S.

[00020] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен комплекс, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные выше или в данном документе, связанные с полипептидом CoV-S. В некоторых случаях CoV-S представляет собой SARS-CoV-2-S.

[00021] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, рассмотренных выше или в данном документе, включающий: (a) введение в клетку-хозяина одного или нескольких полинуклеотидов (например, полинуклеотида или пары полинуклеотидов, рассмотренных ниже), кодирующих указанные антитело или антигенсвязывающий фрагмент; (b) культивирование клетки-хозяина в условиях, благоприятных для экспрессии одного или более полинуклеотидов; и (c) необязательно выделение антитела или антигенсвязывающего фрагмента из клетки-хозяина и/или среды, в которой выращивают клетку-хозяина. В некоторых случаях клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомячка.

[00022] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой продукт способа, рассмотренного выше.

[00023] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен полипептид, содержащий: (a) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 домена HCVR антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат аминокислотную последовательность HCVR, представленную в таблице 4; или (b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 домена LCVR цепи иммуноглобулина, которая содержит аминокислотную последовательность LCVR, представленную в таблице 4.

[00024] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены полинуклеотид, кодирующий полипептид, рассмотренный выше, вектор, содержащий полинуклеотид, и/или клетка-хозяин, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или полипептид, или полинуклеотид, или вектор. В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид, который кодирует HCVR, LCVR или как HCVR, так и LCVR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как рассмотрено выше или в данном документе. HCVR и/или LCVR можно определять по CDR, содержащимся в пределах последовательности HCVR, последовательности LCVR или как последовательности HCVR, так и последовательности LCVR соответственно, как представлено в таблице 4. HCVR и/или LCVR также можно определять по последовательностям CDR тяжелой цепи, последовательностям CDR легкой цепи или последовательностям CDR как тяжелой, так и легкой цепи соответственно, как представлено в таблице 4. HCVR и/или LCVR также можно определять по последовательности HCVR, последовательности LCVR или последовательностям как HCVR, так и LCVR соответственно, как представлено в таблице 4. В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, легкую цепь или как тяжелую цепь, так и легкую цепь антитела, как рассмотрено выше или в данном документе. Тяжелую цепь и/или легкую цепь можно определять по последовательностям тяжелой и легкой цепи соответственно, как представлено в таблице 4. В различных вариантах осуществления полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в

таблицу 5. В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен вектор или векторы, содержащие полинуклеотиды, рассмотренные выше, и/или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотиды или векторы, или HCVR, или LCVR, или собранное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как рассмотрено выше или в данном документе. В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов, где (a) первый полинуклеотид кодирует: (i) HCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в HCVR антитела из таблицы 4, (ii) HCVR, содержащую последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, как представлено для антитела в таблице 4, (iii) HCVR, содержащую последовательность HCVR антитела из таблицы 4, или (iv) тяжелую цепь (HC), содержащую последовательность HC антитела из таблицы 4; и (b) второй полинуклеотид кодирует: (i) LCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в LCVR антитела из таблицы 4, (ii) LCVR, содержащую последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, как представлено для антитела в таблице 4, (iii) LCVR, содержащую последовательность LCVR антитела из таблицы 4, или (iv) легкую цепь (LC), содержащую последовательность LC антитела из таблицы 4. В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены пара векторов, содержащих, соответственно, первый и второй полинуклеотиды, рассмотренные выше, и/или клетка-хозяин, содержащая пару векторов.

[00025] В некоторых вариантах осуществления пара полинуклеотидов кодирует компоненты антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например: (a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; (b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно; (c) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; или (d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228.

[00026] В некоторых вариантах осуществления пара полинуклеотидов кодирует компоненты антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например: (a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370; (b) первый полинуклеотид кодирует HCVR,

содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно; (с) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370; (d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378; или (е) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378.

[00027] В некоторых вариантах осуществления пара полинуклеотидов кодирует компоненты антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например: (а) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501; (b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно; (с) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501; (d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511; или (е) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511.

[00028] В некоторых вариантах осуществления пара полинуклеотидов кодирует компоненты антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, например: (а) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; (b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно; (с) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; или (d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

[00029] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены композиция или набор, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные выше или в данном документе, в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

[00030] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающий белок, рассмотренный выше или в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, и необязательно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых случаях композиция или набор представлены в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, которым является противовирусное лекарственное средство или вакцина. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомалярийного средства, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S. В некоторых вариантах осуществления противомалярийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой антитело. В некоторых случаях данное антитело представляет собой сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб. В некоторых случаях композиция или набор содержат второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из таблицы 4. В некоторых случаях антитело, которое связывается с CoV-S, представляет собой казирививамаб или имдевимаб.

[00031] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены сосуд или устройство для инъекций, содержащие антигенсвязывающий белок или композицию, рассмотренные выше или в данном документе.

[00032] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения инфицирования коронавирусом у нуждающегося в этом субъекта путем введения терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка, рассмотренного выше или в данном документе. В некоторых случаях коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV.

[00033] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых случаях одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой противовирусное лекарственное средство или вакцину. В некоторых случаях одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомалярийного средства, антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S. В некоторых вариантах осуществления противомаларийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой антитело. В некоторых случаях данное антитело представляет собой сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб. В некоторых случаях субъекту вводят второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из таблицы 4. В некоторых случаях субъекту вводят второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащие последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела, описанного в патенте США № 10787501, например, mAb10933, mAb10987 или mAb10985. В некоторых случаях антитело, которое связывается с CoV-S, представляет собой казиривимаб или имдевимаб.

[00034] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента, рассмотренных выше или в данном документе, в организм субъекта, включающий введение путем инъекции антитела или антигенсвязывающего фрагмента в организм субъекта. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят в организм субъекта подкожно, внутривенно или внутримышечно.

[00035] В любом из различных вариантов осуществления антитела или антигенсвязывающего фрагмента, композиции, набора, комплекса, полипептида, полинуклеотида, вектора, клетки или способов, рассмотренных выше или в данном документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать последовательность вариабельного домена VH3-66 или Vk1-33.

[00036] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

[00037] В некоторых случаях HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID

NO: 164, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

[00038] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

[00039] В некоторых случаях HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899. В некоторых случаях выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895. В некоторых случаях выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, которая представляет собой константную область IgG1. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых случаях выделенное антитело является полиспецифическим.

[00040] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело, рассмотренное выше, и



фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых случаях фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых случаях второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2. В некоторых случаях второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008. В некоторых вариантах осуществления второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых вариантах осуществления второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224. В некоторых вариантах осуществления второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых вариантах осуществления второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228.

[00041] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах переменной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1,

LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

[00042] В некоторых случаях HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых случаях выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

[00043] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

[00044] В некоторых случаях HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224. В некоторых случаях выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых случаях выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226,

и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, которая представляет собой константную область IgG1. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело является полиспецифическим.

[00045] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело, рассмотренное выше, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых случаях фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых случаях второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2. В некоторых случаях второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903.

[00046] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено выделенное

антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 270, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 278.

[00047] В некоторых вариантах осуществления HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 272, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 274, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 276, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 280, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 282. В некоторых случаях антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 270, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 278. В некоторых случаях антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 284, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 286. В некоторых вариантах осуществления константная область иммуноглобулина представляет собой константную область IgG1. В некоторых случаях антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых случаях антитело является полиспецифическим.

[00048] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело, рассмотренное выше, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[00049] В некоторых случаях фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе терапевтическое средство. В некоторых случаях второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2.

[00050] В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008. В некоторых случаях второе

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220. В некоторых случаях второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228.

[00051] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая: а) первое выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное первое выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895; и б) второе выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное второе выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1030, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID

NO: 1038.

[00052] В некоторых вариантах осуществления первое выделенное антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899. В некоторых случаях первое выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895. В некоторых случаях первое выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903. В некоторых вариантах осуществления первое выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, которая представляет собой константную область IgG1. В некоторых случаях первое выделенное антитело представляет собой рекомбинантное антитело. В некоторых случаях первое выделенное антитело является полиспецифическим.

[00053] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[00054] В некоторых вариантах осуществления второе выделенное антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1032, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1034, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1036, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1040, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1042, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1044. В некоторых случаях второе выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1030, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1038. В некоторых случаях второе выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1048, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1048.

[00055] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит третье выделенное антитело.

[00056] В некоторых вариантах осуществления третье выделенное антитело

связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное третье выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1010, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018. В некоторых случаях третье выделенное антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1012, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1014, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1016, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1020, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1022, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1024. В некоторых случаях третье выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1010, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018. В некоторых случаях третье выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1026, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1028.

[00057] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения инфицирования вариантом омикрон SARS-CoV-2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

[00058] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате инфицирования вариантом омикрон SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

[00059] В некоторых вариантах осуществления способов предупреждение включает доконтактную профилактику. В некоторых вариантах осуществления способов предупреждение включает постконтактную профилактику.

[00060] В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат: (а) варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4; и/или (b) варибельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела из таблицы 4.

[00061] В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4 и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 указанного антитела из таблицы 4.

[00062] В некоторых вариантах осуществления способов субъекту вводят одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых случаях одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой противовирусное лекарственное средство или вакцину. В некоторых случаях одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомаларийного средства, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой антитело, такое как сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб. В некоторых случаях антитело, которое связывается с CoV-S, представляет собой казиривимаб или имдевимаб.

[00063] В некоторых вариантах осуществления способов антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 второго антитела из таблицы 4.

[00064] В некоторых вариантах осуществления способов введение включает введение путем инъекции антитела или антигенсвязывающего фрагмента в организм субъекта. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят в организм субъекта подкожно, внутривенно или внутримышечно.

[00065] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате



инфицирования SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370.

[00066] В некоторых вариантах осуществления HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 364, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 366, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 368, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 372, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 374. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370. В некоторых случаях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 376. В некоторых случаях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 378.

[00067] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента путем инъекции. В некоторых случаях инъекция является внутривенной. В некоторых случаях инъекция является подкожной.

[00068] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение 600 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение 1200 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00069] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение двух доз указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых случаях каждая из двух доз содержит 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых случаях две дозы вводят с интервалом 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель или 16 недель. В некоторых случаях две дозы вводят с интервалом 8-16 недель. В некоторых случаях две дозы вводят с интервалом 12 недель. В некоторых случаях две дозы вводят с интервалом 8 недель.

[00070] В некоторых вариантах осуществления введение снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 у указанного субъекта.

[00071] В некоторых вариантах осуществления введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента происходит до инфицирования SARS-CoV-2.

[00072] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате инфицирования SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370, где указанное введение включает введение указанному субъекту двух доз указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, каждая из которых содержит 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00073] В некоторых вариантах осуществления введение является подкожным.

[00074] В некоторых вариантах осуществления HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 364, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 366, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 368, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 372, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 374. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370. В некоторых случаях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 376. В некоторых случаях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 378.

[00075] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид, кодирующий антитело или его антигенсвязывающий фрагмент; или HCVR и/или LCVR; или тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как рассмотрено выше или в данном документе. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен вектор или векторы, содержащие полинуклеотид, рассмотренный выше или в данном документе, и клетка-хозяин, содержащая антитело или антигенсвязывающий

фрагмент, полинуклеотид или полинуклеотиды и/или вектор или векторы, рассмотренные выше или в данном документе.

[00076] В некоторых вариантах осуществления введение включает введение 600 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления введение включает введение 300 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00077] В любом из различных вариантов осуществления антител или их антигенсвязывающих фрагментов, рассмотренных выше или в данном документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент способны нейтрализовать вариант омикрон SARS-CoV-2. В различных вариантах осуществления вариант омикрон выбран из ВА.1, ВА.1.1, ВА.2, ВА.2.12.1, ВА.3 или ВА.4/ВА.5.

[00078] В различных вариантах осуществления любые из признаков или компонентов вариантов осуществления, рассмотренных выше или в данном документе, можно комбинировать, и такие комбинации охватываются объемом настоящего изобретения. Любое конкретное значение, рассмотренное выше или в данном документе, можно комбинировать с другим связанным значением, рассмотренным выше или в данном документе, для указания диапазона, при этом данные значения представляют верхний и нижний концы диапазона, и такие диапазоны охватываются объемом настоящего изобретения.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[00079] На фиг. 1 показана перекрестная конкуренция между 41 моноклональным антителом к SARS-CoV-2-S при связывании с иммобилизованным RBD-ММН SARS-CoV-2 (SEQ ID NO: 1069). Красный: предварительно связанное mAb-1 снижало связывание mAb-2 с RBD-ММН SARS-CoV-2 на более чем 50%, и связывание с RBD-ММН SARS-CoV-2 также снижалось на более чем 50%, когда порядок связывания mAb-1 и mAb-2 менялся на противоположный. Желтый: предварительно связанное mAb-1 снижало связывание mAb-2 с RBD-ММН SARS-CoV-2 на более чем 50%, однако связывание с RBD-ММН SARS-CoV-2 снижалось на менее чем 50%, когда порядок связывания mAb-1 и mAb-2 менялся на противоположный.

[00080] На фиг. 2 показана перекрестная конкуренция между 15 моноклональными антителами к SARS-CoV-2-S при связывании с иммобилизованным RBD-ММН SARS-CoV-2. Красный: предварительно связанное mAb-1 снижало связывание mAb-2 с RBD-ММН SARS-CoV-2 на более чем 50%, и связывание с RBD-ММН SARS-CoV-2 также снижалось на более чем 50%, когда порядок связывания mAb-1 и mAb-2 менялся на противоположный. Желтый: предварительно связанное mAb-1 снижало связывание mAb-2 с RBD-ММН SARS-CoV-2 на более чем 50%, однако связывание с RBD-ММН SARS-CoV-2 снижалось на менее чем 50%, когда порядок связывания mAb-1 и mAb-2 менялся на противоположный.

[00081] На фиг. 3 изображена структура mAb14256, mAb10987 и рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного гликопротеина SARS-CoV-2,

определенная посредством крио-ЕМ, в комплексе при разрешении 3,9 Å.

[00082] На фиг. 4 показано, что mAb14256 связывается с верхней частью RBD, тем самым блокируя связывание ACE2. mAb14256 конкурирует с mAb10933 (структура посередине) и mAb10985 (не изображено).

[00083] На фиг. 5 изображена структура mAb15160, mAb14315 и рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного гликопротеина SARS-CoV-2, определенная посредством крио-ЕМ, в комплексе при разрешении 3,18 Å.

[00084] На фиг. 6 изображена структура антигенсвязывающих фрагментов mAb1428 и mAb15160 с рецепторсвязывающим доменом (RBD) из штамма Wuhan-Hu-1 и линии BA.1, определенная посредством крио-ЕМ, в комплексе при разрешении 3,3 и 3,4 Å соответственно.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[00085] Перед описанием способов по настоящему изобретению необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными описанными способами и экспериментальными условиями, поскольку такие способы и условия могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевается как ограничивающая, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[00086] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно среднему специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, в данном документе описаны только предпочтительные способы и материалы. Все упомянутые в данном документе публикации включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00087] Термин «коронавирус» или «CoV» относятся к любому вирусу семейства коронавирусов, включая без ограничения SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV. SARS-CoV-2 также известен как 2019-nCoV и уханьский коронавирус. Посредством вирусного шиповидного белка он связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) клетки-хозяина человека. Шиповидный белок также связывается с TMPRSS2 и расщепляется им, что активирует шиповидный белок для слияния вируса с мембраной.

[00088] Термин «CoV-S», также называемый «S» или «S-белком», относится к шиповидному белку коронавируса и может относиться к специфическим S-белкам, таким как SARS-CoV-2-S, MERS-CoV S и SARS-CoV S. Шиповидный белок SARS-CoV-2 представляет собой мембранный гликопротеин типа I, состоящий из 1273 аминокислот, который собирается в тримеры, образующие шипы или пепломеры на поверхности оболочки коронавирусной частицы. Данный белок обладает двумя важнейшими функциями, связыванием с рецептором хозяина и слиянием с мембраной за счет N-

концевых (S1) и С-концевых (S2) половин S-белка. CoV-S связывается со своим когнатным рецептором посредством рецепторсвязывающего домена (RBD), присутствующего в субъединице S1. Примером аминокислотной последовательности полноразмерного шиповидного белка SARS-CoV-2 является аминокислотная последовательность, представленная под SEQ ID NO: 1008. Термин «CoV-S» включает белковые варианты шиповидного белка CoV, выделенного из различных изолятов CoV, а также рекомбинантный шиповидный белок CoV или его фрагмент. Термин также охватывает шиповидный белок CoV или его фрагмент, связанный, например, с гистидиновой меткой, мышинным или человеческим Fc-фрагментом или сигнальной последовательностью, такой как ROR1.

[00089] Термин «коронавирусная инфекция» или «инфекция CoV», используемый в данном документе, относится к инфицированию коронавирусом, таким как SARS-CoV-2, MERS-CoV или SARS-CoV. Данный термин включает коронавирусные инфекции респираторного тракта, зачастую в нижнем отделе респираторного тракта. Симптомы могут включать высокую температуру, сухой кашель, одышку, пневмонию, желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, недостаточность органов (почечная недостаточность и дисфункция почек), септический шок и летальный исход в тяжелых случаях.

### **Вирусы**

[00090] Настоящее изобретение включает способы лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта. Термин «вирус» включает любой вирус, инфекцию которого в организме субъекта можно вылечить или предотвратить посредством введения антитела к CoV-S или его антигенсвязывающего фрагмента (например, где инфекционность вируса по меньшей мере частично зависит от CoV-S). В одном варианте осуществления настоящего изобретения «вирус» представляет собой любой вирус, который экспрессирует шиповидный белок (например, CoV-S). Термин «вирус» также включает CoV-S-зависимый респираторный вирус, который представляет собой вирус, инфицирующий респираторную ткань субъекта (например, верхний и/или нижний респираторный тракт, трахею, бронхи, легкие) и поддающийся лечению или предупреждению посредством введения антитела к CoV-S или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения вирус включает коронавирус SARS-CoV-2 (коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), SARS-CoV (коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) и MERS-CoV (коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром (MERS)). Коронавирусы могут включать роды альфакоронавирусов, бетакоронавирусов, гаммакоронавирусов и дельтакоронавирусов. В некоторых вариантах осуществления антитела или антигенсвязывающие фрагменты, предусмотренные в данном документе, способны связываться с альфакоронавирусом, бетакоронавирусом, гаммакоронавирусом и/или дельтакоронавирусом и/или нейтрализовать их. В определенных вариантах осуществления такое связывание и/или

нейтрализация могут быть специфическими в отношении конкретного рода коронавируса или в отношении конкретной подгруппы рода. «Вирусная инфекция» относится к инвазии и размножению вируса в организме субъекта.

[00091] Вирионы коронавируса имеют сферическую форму диаметром приблизительно 125 нм. Наиболее заметной особенностью коронавирусов являются булавовидные шипы, отходящие от поверхности вириона. Эти шипы являются отличительным признаком вириона и придают ему вид солнечной короны, что и определило название «коронавирусы». Внутри оболочки вириона находится нуклеокапсид. Коронавирусы имеют спирально-симметричные нуклеокапсиды, что необычно для вирусов, содержащих смысловую РНК с положительной полярностью, но гораздо более характерно для вирусов, содержащих смысловую РНК с отрицательной полярностью. SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV относятся к семейству коронавирусов. Первоначальное прикрепление вириона к клетке-хозяину инициируется посредством взаимодействий между S-белком и его рецептором. Сайты рецепторсвязывающих доменов (RBD) в пределах области S1 S-белка коронавируса различаются в зависимости от вируса, при этом некоторые из них содержат RBD на С-конце S1. Взаимодействие S-белок/рецептор является главным определяющим фактором для инфицирования коронавирусом видов-хозяев, а также определяет тропизм вируса к тканям. Многие виды коронавирусов используют пептидазы в качестве своих клеточных рецепторов. После связывания с рецептором вирус должен затем получить доступ к цитозолю клетки-хозяина. Обычно это достигается посредством кислотозависимого протеолитического расщепления S-белка катепсином, TMPRSS2 или другой протеазой с последующим слиянием вирусной и клеточной мембран.

[00092] Описанные в данном документе коронавирусы также включают варианты коронавирусов, которые в некоторых вариантах осуществления классифицируются Всемирной организацией здравоохранения (WHO) как «варианты, представляющие интерес» или «варианты, являющиеся предметом беспокойства». Варианты коронавирусов могут содержать мутации в своем шиповидном гликопротеине, что может изменять свойства вируса, такие как тяжесть COVID-19 или трансмиссивность. WHO определяет вариант, являющийся предметом беспокойства, как вариант, который ассоциирован с одним или более из следующих изменений по сравнению с диким типом до такой степени, что это имеет глобальное значение для общественного здравоохранения: 1) повышенная трансмиссивность или вредное изменение в эпидемиологии COVID-19; 2) повышенная вирулентность или измененная клиническая картина заболевания; или 3) сниженная эффективность мер общественного здравоохранения и социальных мер, включая доступные терапевтические средства, вакцины и диагностические средства. Варианты, представляющие интерес, определяются WHO как вирусы SARS-CoV-2 1) с генетическими изменениями, которые, как прогнозируется или было продемонстрировано, влияют на характеристики вируса, включая ускользание от иммунного ответа, ускользание от средств терапии, ускользание

от средств диагностики, трансмиссивность и тяжесть заболевания; и 2) которые были идентифицированы как обуславливающие значительное распространение среди населения или множество кластеров COVID-19 во многих странах и с увеличивающейся относительной распространенностью наряду с увеличением числа случаев с течением времени, или с другими эпидемиологическими последствиями, которые позволяют предположить появление нового риска для глобального общественного здравоохранения. По состоянию на 13 декабря 2021 г. существует пять вариантов, являющихся предметом беспокойства, по классификации WHO (альфа, бета, гамма, дельта и омикрон), и два варианта, представляющие интерес, по классификации WHO (лямбда и мю). Каждый вариант можно определять по мутациям в его шиповидном гликопротеине по сравнению с шиповидным гликопротеином дикого типа. Например, вариант омикрон (также классифицируемый как B.1.1.529) содержит следующие мутации в своем шиповидном гликопротеине: A67V, Δ69-70, T95I, G142D/Δ143-145, Δ211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K и L981F (полноразмерный шиповидный гликопротеин варианта омикрон: SEQ ID NO: 1072). Более того, эти варианты могут иметь дополнительные линии, которые охватывают группу родственных вирусов. Например, по состоянию на 8 июля 2022 г. вариант омикрон характеризуется наличием линий BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3 и BA.4/BA.5. В некоторых вариантах осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, способны связываться с любым из этих вариантов и/или линий. В дополнительных вариантах осуществления антитела и их антигенсвязывающие фрагменты способны нейтрализовать эти варианты и/или линии.

#### **Антитела к CoV-S и антигенсвязывающие фрагменты**

[00093] В настоящем изобретении предусмотрены антигенсвязывающие белки, такие как антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с шиповидным белком CoV или его антигенным фрагментом.

[00094] Термин «антитело», используемый в данном документе, относится к обозначению молекул иммуноглобулинов, содержащих четыре полипептидные цепи, две тяжелые (HC) цепи и две легкие (LC) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями (т. е. «молекул полного антитела»), а также их мультимеров (например, IgM). Иллюстративные антитела включают, например, антитела, перечисленные в таблице 4. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи («HCVR» или «V<sub>H</sub>») и константную область тяжелой цепи (состоящую из доменов C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> и C<sub>H3</sub>). Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи («LCVR» или «V<sub>L</sub>») и константной области легкой цепи (C<sub>L</sub>). Области V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> содержит три CDR и четыре FR, расположенные от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1,

CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. CDR тяжелой цепи также можно называть HCDR или CDR-H и нумеровать их, как описано выше (например, HCDR1, HCDR2 и HCDR3 или HCDR1, HCDR2 и HCDR3). Аналогично, CDR легкой цепи можно называть LCDR или CDR-L и нумеровать их LCDR1, LCDR2 и LCDR3 или LCDR1, LCDR2 и LCDR3. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения FR антитела (или его антигенсвязывающего фрагмента) являются идентичными последовательностям зародышевой линии человека или естественно или искусственно модифицированы. Иллюстративные последовательности зародышевой линии человека включают без ограничения VH3-66 и Vk1-33. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены антитела к CoV-S или их антигенсвязывающие фрагменты (например, антитела к SARS-CoV-2-S или их антигенсвязывающие фрагменты), содержащие последовательности HCDR и LCDR из таблицы 4 в пределах варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи VH3-66 или Vk1-33. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены антитела к CoV-S или их антигенсвязывающие фрагменты (например, антитела к SARS-CoV-2-S или их антигенсвязывающие фрагменты), содержащие последовательности HCDR и LCDR из таблицы 4 в пределах комбинации легкой цепи, выбранной из IgKV4-1, IgKV 1-5, IgKV1-9, IgKV1-12, IgKV3-15, IgKV1-16, IgKV1-17, IgKV3-20, IgLV3-21, IgKV2-24, IgKV1-33, IgKV1-39, IgLV1-40, IgLV1-44, IgLV1-51, IgLV3-1, IgKV1-6, IgLV2-8, IgKV3-11, IgLV2-11, IgLV2-14, IgLV2-23 или IgLV6-57, и тяжелой цепи, выбранной из IgHV1-69, IgHV3-64, IgHV4-59, IgHV3-53, IgHV3-48, IgHV4-34, IgHV3-33, IgHV3-30, IgHV3-23, IgHV3-20, IgHV1-18, IgHV3-15, IgHV3-11, IgHV3-9, IgHV1-8, IgHV3-7, IgHV2-5, IgHV1-2, IgHV2-70, IgHV3-66, IgHV5-51, IgHV1-46, IgHV4-39, IgHV4-31, IgHV3-30-3, IgHV2-26 или IgHV7-4-1. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены антитела к CoV-S или их антигенсвязывающие фрагменты (например, антитела к SARS-CoV-2-S или их антигенсвязывающие фрагменты), содержащие последовательности HCVR и LCVR из таблицы 4 в пределах комбинации легкой цепи, выбранной из IgKV4-1, IgKV 1-5, IgKV1-9, IgKV1-12, IgKV3-15, IgKV1-16, IgKV1-17, IgKV3-20, IgLV3-21, IgKV2-24, IgKV1-33, IgKV1-39, IgLV1-40, IgLV1-44, IgLV1-51, IgLV3-1, IgKV1-6, IgLV2-8, IgKV3-11, IgLV2-11, IgLV2-14, IgLV2-23 или IgLV6-57, и тяжелой цепи, выбранной из IgHV1-69, IgHV3-64, IgHV4-59, IgHV3-53, IgHV3-48, IgHV4-34, IgHV3-33, IgHV3-30, IgHV3-23, IgHV3-20, IgHV1-18, IgHV3-15, IgHV3-11, IgHV3-9, IgHV1-8, IgHV3-7, IgHV2-5, IgHV1-2, IgHV2-70, IgHV3-66, IgHV5-51, IgHV1-46, IgHV4-39, IgHV4-31, IgHV3-30-3, IgHV2-26 или IgHV7-4-1.

[00095] Обычно варибельные домены как тяжелой, так и легкой цепей иммуноглобулина содержат три гиперварибельные области, также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), расположенные в относительно консервативных каркасных областях (FR). Как правило, от N-конца к C-концу варибельные домены как легкой, так и тяжелой цепей содержат FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. В одном варианте осуществления настоящего изобретения отнесение аминокислот к каждому домену соответствует определениям из Sequences of Proteins of



Immunological Interest, Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5<sup>th</sup> ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917 или Chothia, *et al.*, (1989) *Nature* 342:878-883.

[00096] Настоящее изобретение включает моноклональные антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, а также моноклональные композиции, содержащие множество выделенных моноклональных антигенсвязывающих белков. Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к популяции по сути гомогенных антител, т. е., молекулы антител, составляющие популяцию, являются идентичными по аминокислотной последовательности, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. «Множество» таких моноклональных антител и фрагментов в композиции относится к концентрации идентичных (т. е., как обсуждалось выше, по аминокислотной последовательности, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах) антител и фрагментов, которая выше концентрации, которая обычно будет встречаться в природе, например, в крови организма-хозяина, такого как мышь или человек.

[00097] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержит константный домен тяжелой цепи, например, типа IgA (например, IgA1 или IgA2), IgD, IgE, IgG (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) или IgM. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий белок, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержит константный домен легкой цепи, например, типа каппа или лямбда.

[00098] Используемый в данном документе термин «человеческий» антигенсвязывающий белок, такой как антитело, включает антитела, содержащие переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека либо в клетке человека, либо привитые в клетку, отличную от человеческой, например, клетку мыши. См., например, US8502018, US6596541 или US5789215. Человеческие mAb по настоящему изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*), например, в CDR, и в частности в CDR3. Однако используемый в данном документе термин «человеческое антитело» не предназначен для включения mAb, в которых последовательности CDR, полученные из последовательностей зародышевой линии другого вида млекопитающего (например, мыши), привиты на последовательности FR человека. Термин включает антитела, полученные рекомбинантным путем у млекопитающего, отличного от человека, или в

клетках млекопитающего, отличного от человека. Термин не подразумевает включение антител, выделенных из организма субъекта-человека или полученных из него. См. ниже.

[00099] Настоящее изобретение включает химерные антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, а также способы их применения. Используемый в данном документе термин «химерное антитело» представляет собой антитело, содержащее переменный домен из первого антитела и константный домен из второго антитела, где первое и второе антитела получены от разных видов. (US4816567 и Morrison *et al.*, (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855).

[000100] Настоящее изобретение включает гибридные антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, а также способы их применения. Используемый в данном документе термин «гибридное антитело» представляет собой антитело, содержащее переменный домен из первого антитела и константный домен из второго антитела, где первое и второе антитела получены от разных животных, или где переменный домен, но не константная область, получен от первого животного. Например, переменный домен может быть получен из антитела, выделенного из организма человека, и экспрессирован с фиксированной константной областью, не выделенной из этого антитела. Иллюстративные гибридные антитела описаны в примере 1, что относится к продуктам ПЦР, полученным из переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела, которые были клонированы в векторы экспрессии, содержащие константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи соответственно. Гибридные антитела являются синтетическими и не встречаются в природе, поскольку содержащиеся в них переменные и константные области не выделены ни из одного природного источника.

[000101] Термин «рекомбинантные» антигенсвязывающие белки, такие как антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, относится к таким молекулам, созданным, экспрессируемым, выделенным или полученным посредством технологий или способов, известных из уровня техники, таких как технология рекомбинантной ДНК, которая включает, например, сплайсинг ДНК и экспрессию трансгенов. Термин включает антитела, экспрессируемые в организме млекопитающего, отличного от человека (включая трансгенных млекопитающих, отличных от человека, например, трансгенных мышей), или в клеточной системе экспрессии (например, клетках CHO), или клеточной системе экспрессии, отличной от человеческой, или выделенные из комбинаторной библиотеки рекомбинантных человеческих антител. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантное антитело имеет общую последовательность с антителом, выделенным из организма (например, мышцы или человека), однако было экспрессировано посредством технологии рекомбинантной ДНК. Такие антитела могут иметь посттрансляционные модификации (например, гликозилирование), которые отличаются от антитела, выделенного из организма.

[000102] В некоторых вариантах осуществления антитела, раскрытые в данном

документе, не содержат фукозы в своем сайте гликозилирования в константной области. Способы измерения уровня фукозы в композиции на основе антитела были описаны в данной области техники, например, в патенте США № 8409838 (Regeneron Pharmaceuticals), включенном в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления фукоза не выявляется в композиции, содержащей популяцию молекул антител. В некоторых вариантах осуществления антитело, не содержащее фукозу, характеризуется повышенной активностью ADCC.

[000103] В некоторых вариантах осуществления антитела, не содержащие фукозу, можно получать с применением линий клеток, характеризующихся недостаточной способностью фукозилировать белки, т. е. способность фукозилировать белки снижена или устранена. Фукозилирование гликанов требует синтеза GDP-фукозы посредством пути *de novo* или реутилизационного пути, оба из которых вовлекают последовательное функционирование нескольких ферментов, что приводит к присоединению молекулы фукозы к первому фрагменту N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) восстанавливающего конца гликана. Двумя ключевыми ферментами пути *de novo*, ответственными за выработку GDP-фукозы, являются GDP-D-маннозо-4,6-дегидратаза (GMD) и GDP-кето-6-дезоксиманнозо-3,5-эпимераза-4-редуктаза (FX). В отсутствие фукозы эти два фермента пути *de novo* (GMD и FX) превращают маннозу и/или глюкозу в GDP-фукозу, которая затем транспортируется в комплекс Гольджи, где девять фукозилтрансфераз (FUT1-9) действуют совместно, чтобы фукозилировать первую молекулу GlcNAc гликана. Однако в присутствии фукозы ферменты реутилизационного пути, фукозокиназа и GDP-фукозопирофосфорилаза, превращают фукозу в GDP-фукозу.

[000104] В данной области техники были описаны линии клеток, характеризующиеся недостаточной способностью фукозилировать белки. В некоторых вариантах осуществления линия клеток, характеризующаяся недостаточной способностью фукозилировать белки, представляет собой линию клеток млекопитающего (например, линии клеток CHO, такие как CHO K1, DXB-11 CHO, Veggie-CHO), содержащую мутацию или генетическую модификацию в одном или более эндогенных генов FUT1-9, приводящую к отсутствию одной или более функциональных фукозилтрансфераз. В некоторых вариантах осуществления линия клеток млекопитающего содержит мутацию в эндогенном гене FUT8 (например, линия клеток с нокаутом FUT8, в которой ген FUT8 был нарушен, что приводит к отсутствию функциональной  $\alpha$ -1,6-фукозилтрансферазы в линии клеток, как описано в патенте США № 7214775 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) и патенте США 7737725 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd), включенных в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления линия клеток млекопитающего содержит мутацию или генетическую модификацию в эндогенном гене GMD, приводящую к отсутствию функциональной GMD в линии клеток, например, линия клеток с нокаутом GMD, в которой ген GMD был нарушен, описанная, например, в патенте США 7737725 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd), включенном в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления линия клеток

млекопитающего содержит мутацию или генетическую модификацию в эндогенном гене Fx, приводящую к отсутствию функционального белка Fx. В некоторых вариантах осуществления линия клеток млекопитающего представляет собой линию клеток с нокаутом Fx, в которой эндогенный ген Fx был нарушен (см., например, патент США 7737725 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd), включенный в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления линия клеток млекопитающего содержит мутацию в эндогенной мутации Fx, которая приводит к фенотипам, чувствительным к температуре (как описано, например, в патенте США № 8409838 (Regeneron Pharmaceuticals), включенном в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления линия клеток млекопитающего, характеризующаяся недостаточной способностью фукозилировать белки, представляет собой линию клеток, которая была выбрана на основе резистентности к некоторым лектинам, например, лектину *Lens culinaris*. См., например, патент США № 8409838 (Regeneron Pharmaceuticals), включенный в данный документ посредством ссылки.

[000105] Рекомбинантные антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в данном документе, также можно получать в системе экспрессии *E. coli*/T7. В этом варианте осуществления нуклеиновые кислоты, кодирующие молекулы иммуноглобулинов, представляющих собой антитела к CoV-S по настоящему изобретению (например, как показано в таблице 4), могут быть вставлены в плазмиду на основе pET и экспрессированы в системе *E. coli*/T7. Например, настоящее изобретение включает способы экспрессии антитела, или его антигенсвязывающего фрагмента, или его цепи иммуноглобулина в клетке-хозяине (например, бактериальной клетке-хозяине, такой как *E. coli*, например, BL21 или BL21DE3), включающие экспрессию РНК-полимеразы T7 в клетке, которая также содержит полинуклеотид, кодирующий цепь иммуноглобулина, который функционально связан с промотором T7. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения бактериальная клетка-хозяин, такая как *E. coli*, содержит полинуклеотид, кодирующий ген РНК-полимеразы T7, функционально связанный с промотором *lac*, и экспрессию полимеразы и цепи индуцируют посредством инкубации клетки-хозяина с IPTG (изопропил-бета-D-тиогалактопиранозидом). См. US4952496 и US5693489 или Studier & Moffatt, Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of cloned genes, J. Mol. Biol. 1986 May 5;189(1): 113-30.

[000106] Существует несколько способов, посредством которых получают рекомбинантные антитела, которые известны из уровня техники. Один пример способа рекомбинантного получения антител раскрыт в US4816567.

[000107] Трансформацию можно осуществлять посредством любого известного способа введения полинуклеотидов (например, ДНК или РНК, включая mRNA) в клетку-хозяина. Способы введения гетерологичных полинуклеотидов в клетки млекопитающих хорошо известны из уровня техники и включают опосредованную декстраном трансфекцию, осаждение фосфатом кальция, опосредованную полибренном трансфекцию,

слияние протопластов, электропорацию, инкапсулирование полинуклеотида(полинуклеотидов) в липосомы, технологию липидных наночастиц, биолистическую инъекцию и прямую микроинъекцию ДНК в ядра. Кроме того, молекулы нуклеиновой кислоты можно вводить в клетки млекопитающих с помощью вирусных векторов, таких как лентивирус или аденоассоциированный вирус. Способы трансформации клеток хорошо известны из уровня техники. См., например, патенты США №№ 4399216; 4912040; 4740461 и 4959455. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему описанию можно вводить субъекту в форме нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, включая mRNA), так что собственные клетки субъекта продуцируют антитело. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены модификации нуклеотидных последовательностей, кодирующих антитела к CoV-S, описанные в данном документе, которые приводят к усилению экспрессии антител, увеличению стабильности антител, увеличению стабильности нуклеиновой кислоты (например, mRNA) или улучшению аффинности или специфичности антител к шиповидному белку CoV.

[000108] Таким образом, настоящее изобретение включает рекомбинантные способы получения антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, такого как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, или его цепь иммуноглобулина, включающие (i) введение одного или более полинуклеотидов (например, включая нуклеотидную последовательность любой одной или более последовательностей из таблицы 5), кодирующих легкую и/или тяжелую цепи иммуноглобулина или CDR антигенсвязывающего белка, например, из таблицы 4, например, где полинуклеотид находится в векторе, и/или встроено в хромосому клетки-хозяина, и/или функционально связан с промотором; (ii) культивирование клетки-хозяина (например, CHO, или *Pichia*, или *Pichia pastoris*) в условиях, благоприятных для экспрессии полинуклеотида, и (iii) необязательно выделение антигенсвязывающего белка (например, антитела или фрагмента) или цепи из клетки-хозяина или среды, в которой клетку-хозяина выращивают. Например, полинуклеотид можно интегрировать в хромосому клетки-хозяина посредством направленной вставки с помощью вектора, такого как аденоассоциированный вирус (AAV), например, после расщепления хромосомы с применением системы для редактирования генов (например, CRISPR (например, CRISPR-Cas9), TALEN, мега-TAL, цинковый палец или белок-аргонавт). Направленные вставки могут происходить, например, в локусах клетки-хозяина, таких как геномный локус альбумина или иммуноглобулина. В качестве альтернативы вставка может происходить в случайном локусе, например, с применением вектора, такого как лентивирус. При получении антигенсвязывающего белка (например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента), содержащего более чем одну цепь иммуноглобулина, например, антитела, которое содержит две тяжелые цепи иммуноглобулина и две легкие цепи иммуноглобулина, совместная экспрессия цепей в одной клетке-хозяине приводит к ассоциации цепей, например, в клетке, или на поверхности клетки, или снаружи клетки,

если такие цепи секретируются с образованием антигенсвязывающего белка (например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента). Способы включают те способы, где экспрессируется только тяжелая цепь иммуноглобулина, или только легкая цепь иммуноглобулина (например, любые из обсуждаемых в данном документе, в том числе их зрелые фрагменты и/или переменные домены). Такие цепи применимы, например, в качестве промежуточных соединений при экспрессии антитела или антигенсвязывающего фрагмента, которые содержат такую цепь. Например, настоящее изобретение также включает антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, такие как антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие тяжелую цепь иммуноглобулина (или ее переменный домен или содержащие ее CDR), кодируемую полинуклеотидом, содержащим нуклеотидную последовательность, представленную в таблице 5, и легкую цепь иммуноглобулина (или ее переменный домен или содержащие ее CDR), кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в таблице 5, которые являются продуктом таких способов получения и необязательно способов очистки, представленных в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления продуктом способа является антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, который представляет собой антитело или фрагмент, содержащие HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4, где последовательности HCVR и LCVR выбраны из одного антитела, указанного в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления продуктом способа является антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, который представляет собой антитело или фрагмент, содержащие HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в таблице 4, и LCDR1, LCDR2, и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в таблице 4, где шесть последовательностей CDR выбраны из одного антитела, указанного в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления продуктом способа является антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, который представляет собой антитело или фрагмент, содержащие тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность HC, представленную в таблице 4, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность LC, представленную в таблице 4.

[000109] Эукариотические и прокариотические клетки-хозяева, в том числе клетки млекопитающих, можно использовать в качестве хозяев для экспрессии антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S. Такие клетки-хозяева хорошо известны из уровня техники, и многие из них доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Такие клетки-хозяева включают, среди прочего, клетки яичника китайского хомячка (CHO), NS0, клетки SP2, клетки HeLa, клетки почки новорожденного хомяка (BHK), клетки почки обезьяны (COS), клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (например, Hep G2), клетки A549, клетки 3T3, клетки HEK-293 и ряд других линий клеток. Клетки-хозяева, являющиеся клетками млекопитающих, включают клетки

человека, мыши, крысы, собаки, обезьяны, свиньи, козы, крупного рогатого скота, лошади и хомяка. Другими линиями клеток, которые могут быть использованы, являются линии клеток насекомых (например, *Spodoptera frugiperda* или *Trichoplusia ni*), клетки земноводных, бактериальные клетки, растительные клетки и клетки грибов. Клетки грибов включают клетки дрожжей и мицелиальных грибов, включая, например, *Pichia pastoris*, *Pichia finlandica*, *Pichia trehalophila*, *Pichia koclamae*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia minuta* (*Ogataea minuta*, *Pichia lindneri*), *Pichia opuntiae*, *Pichia thermotolerans*, *Pichia salictaria*, *Pichia guercuum*, *Pichia pipperi*, *Pichia stiptis*, *Pichia methanolica*, *Pichia* sp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces* sp., *Hansenula polymorpha*, *Kluuyveromyces* sp., *Kluuyveromyces lactis*, *Candida albicans*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Trichoderma reesei*, *Chrysosporium lucknowense*, *Fusarium* sp., *Fusarium gramineum*, *Fusarium venenatum*, *Physcomitrella patens* и *Neurospora crassa*. Настоящее изобретение включает выделенную клетку-хозяина (например, клетку CHO), содержащую антигенсвязывающий белок, такой как белки из таблицы 4; или полинуклеотид, кодирующий такой его полипептид.

[000110] Полинуклеотиды, как рассмотрено в данном документе, могут кодировать антитело или антигенсвязывающий фрагмент целиком или частично, как рассмотрено на протяжении всего настоящего раскрытия. В некоторых случаях один полинуклеотид может кодировать как HCVR, так и LCVR (например, определенные со ссылкой на CDR, содержащиеся в пределах соответствующих определяемых аминокислотными последовательностями HCVR и LCVR, определенные со ссылкой на аминокислотные последовательности CDR HCVR и LCVR соответственно или определенные со ссылкой на аминокислотные последовательности HCVR и LCVR соответственно) антитела или антигенсвязывающего фрагмента, или HCVR и LCVR могут кодироваться отдельными полинуклеотидами (т. е. парой полинуклеотидов). В последнем случае, при котором HCVR и LCVR кодируются отдельными полинуклеотидами, полинуклеотиды могут быть объединены в один вектор или могут содержаться в отдельных векторах (т. е. паре векторов). В любом случае клетка-хозяин, применяемая для экспрессии полинуклеотида(полинуклеотидов) или вектора(векторов), может содержать полный набор составных частей для получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, клетка-хозяин может содержать отдельные векторы, каждый из которых кодирует соответственно HCVR и LCVR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, как рассмотрено выше или в данном документе. Подобным образом полинуклеотид или полинуклеотиды и вектор или векторы можно применять для экспрессии полноразмерной тяжелой цепи и полноразмерной легкой цепи антитела, как рассмотрено выше или в данном документе. Например, клетка-хозяин может содержать один вектор с полинуклеотидами, кодирующими как тяжелую цепь, так и легкую цепь антитела, или клетка-хозяин может содержать отдельные векторы с полинуклеотидами, кодирующими соответственно тяжелую цепь и легкую цепь антитела, как рассмотрено выше или в данном документе.

[000111] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 213, 215 и 217). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 221, 125 и 223). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 211). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 219). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 225). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 227). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb14315, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000112] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 363, 365 и 367). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 (например, в



одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 371, 105 и 373). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 361). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 369). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 375). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 377). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb15160, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000113] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 494, 496 и 498). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 502, 504 и 506). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 492). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий

LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 500). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 508). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 510). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb14284, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000114] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 888, 890 и 892). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 896, 163 и 898). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 886). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 894). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 900). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор,

содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 902). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb14256, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000115] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 494, 496 и 498). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 502, 504 и 506). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 492). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 500). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 1074). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 510). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb17090, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000116] В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую HCDR под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 363, 365 и 367). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую LCDR под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 371, 105 и 373). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 361). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 369). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 1076). В иллюстративном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен полинуклеотид (или вектор, содержащий полинуклеотид, или клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид или вектор), кодирующий легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378 (например, в одном варианте осуществления полинуклеотид содержит SEQ ID NO: 377). В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена пара полинуклеотидов или пара векторов, кодирующих соответственно HCVR и LCVR или HC и LC, как рассмотрено в данном абзаце, а также клетка-хозяин, содержащая пару или полинуклеотиды и/или пару векторов для кодирования антитела, обозначенного mAb15160\_2, или его антигенсвязывающего фрагмента.

[000117] Термин «специфически связывает» относится к тем антигенсвязывающим белкам (например, mAb), характеризующимся аффинностью связывания с антигеном, таким как белок CoV-S (например, SARS-CoV-2-S), выраженную как  $K_D$ , составляющая по меньшей мере приблизительно  $10^{-8}$  М, измеренную посредством биослойного интерферометрического анализа без метки в режиме реального времени, например, при 25°C или 37°C, например, с применением биосенсора Octet® HTX, или посредством поверхностного плазмонного резонанса, например, BIACORE™, или посредством определения аффинности в растворе с применением ELISA. Настоящее изобретение

включает антигенсвязывающие белки, которые специфически связываются с белком CoV-S.

[000118] Используемые в данном документе термины «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела или антигенсвязывающего белка и т. п. включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb-фрагменты и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенная определяющая комплементарность область (CDR), такая как пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с ограниченной конформационной свободой. Другие сконструированные молекулы, такие как доменспецифические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, антитела с привитой CDR, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, определенные в WO08/020079 или WO09/138519) (например, моновалентные нанотела, бивалентные нанотела и т. д.) малые модульные иммунофармацевтические средства (SMIP) и вариабельные домены IgNAR акулы также охватываются выражением «антигенсвязывающий фрагмент», используемым в данном документе. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий фрагмент содержит три или более CDR антитела из таблицы 4 (например, HCDR1, HCDR2 и HCDR3 или LCDR1, LCDR2 и LCDR3).

[000119] Антигенсвязывающий фрагмент антитела в одном варианте осуществления настоящего изобретения будет содержать по меньшей мере один вариабельный домен. Вариабельный домен может быть любого размера или аминокислотного состава и будет, как правило, содержать по меньшей мере одну CDR, которая находится в смежном положении или в одной рамке считывания с одной или более каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, содержащих домен V<sub>H</sub>, ассоциированный с доменом V<sub>L</sub>, домены V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> могут располагаться относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, вариабельная область может быть димерной и содержать димеры V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>, V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> или V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub>. В качестве альтернативы антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V<sub>H</sub> или V<sub>L</sub>.

[000120] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один вариабельный домен, ковалентно связанный с по меньшей мере одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации вариабельных и константных доменов, которые могут присутствовать в антигенсвязывающем фрагменте антитела по настоящему изобретению, включают (i) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1; (ii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2; (iii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>3; (iv) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2;

(v)  $V_H-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ ; (vi)  $V_H-C_{H2}-C_{H3}$ ; (vii)  $V_H-C_L$ ; (viii)  $V_L-C_{H1}$ ; (ix)  $V_L-C_{H2}$ ; (x)  $V_L-C_{H3}$ ; (xi)  $V_L-C_{H1}-C_{H2}$ ; (xii)  $V_L-C_{H1}-C_{H2}-C_{H3}$ ; (xiii)  $V_L-C_{H2}-C_{H3}$  и (xiv)  $V_L-C_L$ . В любой конфигурации переменных и константных доменов, в том числе любых иллюстративных конфигурациях, представленных выше, переменные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны с помощью полноразмерной шарнирной или линкерной области или ее части. Шарнирная область может состоять из по меньшей мере 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или больше) аминокислот, которые обеспечивают образование гибкой или полугибкой связи между смежными переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Более того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) из любой из конфигураций переменного и константного домена, перечисленных выше, находящихся в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или более мономерными доменами  $V_H$  или  $V_L$  (например, с помощью дисульфидной(дисульфидных) связи(связей)).

[000121] Антигенсвязывающие белки (например, антитела и антигенсвязывающие фрагменты) могут быть моноспецифическими или полиспецифическими (например, биспецифическими). Полиспецифические антигенсвязывающие белки обсуждаются далее в данном документе.

[000122] В конкретных вариантах осуществления антитело или фрагменты антител по настоящему изобретению могут быть конъюгированы с фрагментом, таким как лиганд, или терапевтическим фрагментом («иммуноконъюгат»), таким как противовирусное лекарственное средство, второе антитело к вирусу гриппа или любой другой терапевтический фрагмент, применимый для лечения вирусной инфекции, например, вирусной инфекции, вызываемой вирусом гриппа. См. ниже.

[000123] В настоящем изобретении также предусмотрен комплекс, содержащий антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные в данном документе, в комплексе с полипептидом CoV-S или его антигенным фрагментом и/или со вторым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом (например, с вторичным антителом, меченым для выявления), который специфически связывается с антителом к CoV-S или фрагментом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент находится *in vitro* (например, иммобилизован на твердом субстрате) или находится в организме субъекта. В одном варианте осуществления настоящего изобретения CoV-S находится *in vitro* (например, иммобилизован на твердом субстрате) или находится на поверхности вируса или в организме субъекта. Иммобилизованные антитела к CoV-S и их антигенсвязывающие фрагменты, которые ковалентно связаны с нерастворимым матричным материалом (например, стеклом или полисахаридом, таким как агароза или сефароза, например, гранула или другая ее частица), также являются частью настоящего изобретения; где необязательно иммобилизованное антитело находится в комплексе с CoV-S или его антигенным фрагментом или вторичным антителом или его фрагментом.

[000124] «Выделенные» антигенсвязывающие белки, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, полипептиды, полинуклеотиды и векторы по меньшей мере частично свободны от других биологических молекул из клеток или клеточной культуры, из которых они получены. Такие биологические молекулы включают нуклеиновые кислоты, белки, другие антитела или антигенсвязывающие фрагменты, липиды, углеводы или другой материал, такой как клеточный дебрис и среда для роста. Выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент дополнительно могут быть по меньшей мере частично свободны от компонентов системы экспрессии, таких как биологические молекулы из клетки-хозяина или ее среды для роста. Обычно термин «выделенный» предназначен для обозначения полного отсутствия таких биологических молекул или отсутствия воды, буферов, или солей, или компонентов фармацевтического состава, который содержит антитела или фрагменты.

[000125] Термин «эпитоп» относится к антигенной детерминанте (например, полипептиду CoV-S), которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом антигенсвязывающего белка, например, вариабельной областью молекулы антитела, известной как паратоп. Один антиген может содержать более чем один эпитоп. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными зонами на антигене и могут оказывать различные биологические эффекты. Термин «эпитоп» также относится к сайту на антигене, на который у В- и/или Т-клеток развивается ответ. Он также относится к области антигена, с которой связывается антитело. Эпитопы можно определять как структурные или функциональные. Функциональные эпитопы, как правило, представляют собой подгруппу структурных эпитопов и содержат те остатки, которые непосредственно вносят вклад в аффинность взаимодействия. Эпитопы могут быть линейными или конформационными, т. е. состоять из нелинейных аминокислот. В определенных вариантах осуществления эпитопы могут включать детерминанты, которые представляют собой химически активные поверхностные совокупности молекул, таких как аминокислоты, боковые цепи сахаров, фосфорильные группы или сульфонильные группы, и в определенных вариантах осуществления могут иметь специфические характеристики трехмерных структур и/или специфические характеристики заряда.

[000126] Способы определения эпитопа антигенсвязывающего белка, например, антитела, или фрагмента, или полипептида, включают мутационный анализ посредством аланинового сканирования, блот-анализ пептидов (Reineke (2004) *Methods Mol. Biol.* 248: 443-63), анализ расщепления пептидов, кристаллографические исследования и анализ ЯМР. Кроме того, можно использовать такие способы, как вырезание эпитопа, экстрагирование эпитопа и химическая модификация антигенов (Tomer (2000) *Prot. Sci.* 9: 487-496). Другим способом, который можно применять для идентификации аминокислот в полипептиде, с которым взаимодействует антигенсвязывающий белок (например, антитело, или фрагмент, или полипептид) (например, коверсин), является водородно-дейтериевый обмен, выявляемый с помощью масс-спектрометрии. В общих чертах метод водородно-дейтериевого обмена включает мечение дейтерием белка, представляющего

интерес, с последующим связыванием антигенсвязывающего белка, например, антитела, или фрагмента, или полипептида, с белком, меченным дейтерием. Затем комплекс белок CoV-S/антигенсвязывающий белок переносят в воду и способные к обмену протоны в аминокислотах, которые защищены комплексом с антителом, подвергаются обратному дейтерий-водородному обмену с более низкой скоростью, чем способные к обмену протоны в аминокислотах, которые не являются частью поверхности взаимодействия. В результате аминокислоты, которые образуют часть поверхности взаимодействия белок/антигенсвязывающий белок, могут удерживать дейтерий и, таким образом, проявлять относительно более высокие массы по сравнению с аминокислотами, не включенными в поверхность взаимодействия. После диссоциации антигенсвязывающего белка (например, антитела, или фрагмента, или полипептида) целевой белок подвергают расщеплению протеазами и анализу посредством масс-спектрометрии, за счет чего выявляют меченные дейтерием остатки, которые соответствуют специфическим аминокислотам, с которыми взаимодействует антигенсвязывающий белок. См., например, Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267: 252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A.

[000127] Используемый в данном документе термин «конкурирует» относится к антигенсвязывающему белку (например, антителу или его антигенсвязывающему фрагменту), который связывается с антигеном (например, CoV-S) и подавляет или блокирует связывание другого антигенсвязывающего белка (например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента) с антигеном. Термин также включает конкуренцию между двумя антигенсвязывающими белками, например, антителами, в обоих направлениях, т. е. первое антитело связывается и блокирует связывание второго антитела, и наоборот. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий белок (например, антитело) и второй антигенсвязывающий белок (например, антитело) могут связываться с одним и тем же эпитопом. В качестве альтернативы, первый и второй антигенсвязывающие белки (например, антитела) могут связываться с разными, но, например, перекрывающимися эпитопами, где связывание одного подавляет или блокирует связывание второго антитела, например, посредством стерического несоответствия. Конкуренцию между антигенсвязывающими белками (например, антителами) можно измерить посредством способов, известных из уровня техники, например, посредством биослойного интерферометрического анализа без метки в режиме реального времени. Картирование эпитопов (например, путем аланинового сканирования или водородно-дейтериевого обмена (HDX)) можно использовать для определения того, являются ли два или более антитела неконкурирующими (например, за мономер рецепторсвязывающего домена шиповидного белка (RBD)), конкурирующими за один и тот же эпитоп или конкурирующими, но с различными микроэпитопами (например, идентифицированными посредством HDX). В одном варианте осуществления настоящего изобретения конкуренцию между первым и вторым антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S (например, антителом), определяют посредством измерения



способности иммобилизованного первого антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S (например, антитела) (первоначально не в комплексе с белком CoV-S), связываться с растворимым белком CoV-S в комплексе со вторым антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S (например, антителом). Снижение способности первого антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S (например, антитела), связываться с белком CoV-S в комплексе по сравнению с белком CoV-S не в комплексе указывает на то, что первый и второй антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S (например, антитела), конкурируют. Степень конкуренции может быть выражена в процентах от снижения связывания. Такую конкуренцию можно измерить с применением биослойного интерферометрического анализа без метки в режиме реального времени, например, на биосенсоре Octet RED384 (Pall ForteBio Corp.), посредством ELISA (твердофазных иммуноферментных анализов) или SPR (поверхностного плазмонного резонанса).

[000128] Конкуренцию за связывание между антигенсвязывающими белками, связывающими CoV-S (например, моноклональными антителами (mAb)), можно определять с применением биослойного интерферометрического анализа без метки в режиме реального времени на биосенсоре Octet RED384 (Pall ForteBio Corp.). Например, для определения конкуренции между двумя моноклональными антителами к CoV-S mAb к CoV-S может быть сначала захвачено на наконечниках биосенсора Octet, покрытых антителом к hFc (Pall ForteBio Corp., № 18-5060), посредством погружения наконечников в раствор mAb к CoV-S (впоследствии именуемого «mAb1»). В качестве положительного контроля для блокирования наконечники биосенсора с захваченными антителами затем можно пропитать известным блокирующим изотипическим контрольным mAb (впоследствии именуемым «блокирующим mAb») посредством погружения в раствор с блокирующим mAb. Для определения того, конкурирует ли mAb2 с mAb1, наконечники биосенсора затем могут быть последовательно погружены в смешанный раствор полипептида CoV-S и второго mAb к CoV-S (впоследствии называемого «mAb2»), которые были предварительно инкубированы в течение определенного периода времени, и может быть определено связывание mAb1 с полипептидом CoV-S. Наконечники биосенсоров можно промывать в буфере между каждым этапом эксперимента. Мониторинг реакции связывания в режиме реального времени можно осуществлять в течение эксперимента и можно регистрировать реакцию связывания в конце каждого этапа.

[000129] Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения конкурентный анализ проводят при 25 °C и pH приблизительно 7, например, 7,4, например, в присутствии буфера, соли, поверхностно-активного вещества и неспецифического белка (например, бычьего сывороточного альбумина).

[000130] Обычно антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, которые модифицированы некоторым образом, сохраняют способность специфически связываться с CoV-S, например, сохраняют по меньшей мере 10% от своей активности связывания CoV-S (по сравнению с исходным антителом) при выражении этой

активности на основе молей. Предпочтительно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению сохраняют по меньшей мере 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100% или больше от аффинности связывания CoV-S исходного антитела. Также предусматривается, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению могут содержать консервативные или неконсервативные аминокислотные замены (называемые «консервативными вариантами» или «вариантами с сохранением функции» антитела), которые по сути не изменяют их биологическую активность.

[000131] «Вариант» полипептида, такого как цепь иммуноглобулина (например, V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub>, HC или LC mAb8021, V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub>, HC или LC mAb8028 или V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub>, HC или LC mAb8029), относится к полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70-99,9% (например, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5, 99,9%) идентична или сходна с эталонной аминокислотной последовательностью, которая представлена в данном документе (например, SEQ ID NO: 2, 10, 18, 20, 22, 30, 38, 40, 42, 50, 58 или 60), при выполнении сравнения с помощью алгоритма BLAST, где параметры алгоритма выбраны для получения наибольшего совпадения между соответствующими последовательностями по всей длине соответствующих эталонных последовательностей (например, порог значения ожидания: 10; длина слова: 3; максимальное количество совпадений в диапазоне запроса: 0; матрица BLOSUM 62; штрафы за пропуск: наличие - 11, удлинение - 1; условная композиционная корректировка оценочной матрицы).

[000132] «Вариант» полинуклеотида относится к полинуклеотиду, содержащему нуклеотидную последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 70-99,9% (например, по меньшей мере приблизительно 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9%) идентична эталонной нуклеотидной последовательности, представленной в данном документе (например, SEQ ID NO: 1, 9, 17, 19, 21, 29, 37, 39, 41, 49, 57 или 59); при выполнении сравнения с помощью алгоритма BLAST, где параметры алгоритма выбраны для получения наибольшего совпадения между соответствующими последовательностями по всей длине соответствующих эталонных последовательностей (например, порог значения ожидания: 10; длина слова: 28; максимальное количество совпадений в диапазоне запроса: 0; показатели совпадения/несовпадения: 1, -2; штрафы за пропуск: линейные).

[000133] Антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению, в одном варианте осуществления настоящего изобретения содержат переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина, характеризующуюся по меньшей мере 70% (например, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей) идентичностью аминокислотной последовательности с аминокислотными последовательностями HCVR, представленными в таблице 4; и/или переменную область легкой цепи иммуноглобулина, характеризующуюся по меньшей мере 70% (например, 80%, 85%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей) идентичностью аминокислотной последовательности с аминокислотными последовательностями LCVR, представленными в таблице 4.

[000134] Кроме того, вариант антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, может содержать полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая представлена в данном документе, за исключением одной или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) мутаций, таких как, например, миссенс-мутации (например, консервативные замены), нонсенс-мутации, делеции или вставки. Например, настоящее изобретение включает антигенсвязывающие белки, которые содержат вариант легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность LCVR, представленную в таблице 4, но содержащую одну или более из таких мутаций, и/или вариант тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность HCVR, представленную в таблице 4, но содержащую одну или более из таких мутаций. В одном варианте осуществления настоящего изобретения вариант антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, содержит вариант легкой цепи иммуноглобулина, содержащий LCDR1, LCDR2 и LCDR3, где одна или более (например, 1, или 2, или 3) из таких CDR содержат одну или более из таких мутаций (например, консервативных замен), и/или вариант тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий HCDR1, HCDR2 и HCDR3, где одна или более (например, 1, или 2, или 3) из таких CDR содержат одну или более из таких мутаций (например, консервативных замен). Замены могут находиться в CDR, каркасе или константной области.

[000135] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены варианты антигенсвязывающих белков, связывающих CoV-S, например, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, содержащие один или более вариантов CDR (например, любой один или более из LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 и/или HCDR3), которые представлены в данном документе, с по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,9% идентичностью или сходством последовательности, например, с CDR тяжелой цепи и легкой цепи из таблицы 4.

[000136] Варианты осуществления настоящего изобретения также включают варианты антигенсвязывающих белков, например, антитела к CoV-S и их антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат  $V_H$  и  $V_L$  иммуноглобулина; или HC и LC, которые содержат аминокислотную последовательность, характеризующуюся 70% или большей (например, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или большей) общей идентичностью или сходством аминокислотной последовательности с аминокислотными последовательностями соответствующих  $V_H$ ,  $V_L$ , HC или LC, конкретно представленных в данном документе, но где LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 и HCDR3 таких иммуноглобулинов не являются вариантами и содержат аминокислотную последовательность CDR, представленную в таблице 4. Таким образом, в таких вариантах осуществления CDR в вариантах антигенсвязывающих белков как таковых не являются вариантами.

[000137] Консервативно модифицированные варианты антител к CoV-S и их антигенсвязывающих фрагментов также являются частью настоящего изобретения. Термин «консервативно модифицированный вариант» или «консервативная замена» относится к варианту, где имеется одна или более замен аминокислот в полипептиде на другие аминокислоты, обладающие сходными характеристиками (например зарядом, размером боковой цепи, гидрофобностью/гидрофильностью, конформацией остова и жесткостью и т. п.). Такие изменения зачастую могут быть осуществлены без значительного нарушения биологической активности антитела или фрагмента. Специалистам в данной области техники известно, что, как правило, одиночные аминокислотные замены в несущественных областях полипептида по сути не изменяют биологическую активность (см., например, *Watson et al. (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4-е изд.)*). Кроме того, замены структурно или функционально сходных аминокислот с меньшей вероятностью существенно нарушат биологическую активность.

[000138] Примеры групп аминокислот, которые содержат боковые цепи со сходными химическими свойствами, включают 1) алифатические боковые цепи: глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин; 2) алифатические боковые цепи с гидроксильными группами: серин и треонин; 3) амид-содержащие боковые цепи: аспарагин и глутамин; 4) ароматические боковые цепи: фенилаланин, тирозин и триптофан; 5) основные боковые цепи: лизин, аргинин и гистидин; 6) кислые боковые цепи: аспартат и глутамат и 7) серосодержащие боковые цепи: цистеин и метионин. Предпочтительными группами консервативных аминокислотных замен являются валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тирозин, лизин-аргинин, аланин-валин, глутамат-аспартат и аспарагин-глутамин. В качестве альтернативы консервативной заменой является любое изменение, характеризующееся положительным значением в матрице логарифмической функции правдоподобия PAM250, раскрытой в *Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-45*.

[000139] Функционально-консервативные варианты антител к CoV-S и их антигенсвязывающих фрагментов также являются частью настоящего изобретения. Любой из вариантов антител к CoV-S и их антигенсвязывающих фрагментов (как рассмотрено в данном документе) может представлять собой «функционально-консервативный вариант». Такие функционально-консервативные варианты в некоторых случаях также могут быть охарактеризованы как консервативно модифицированные варианты. «Функционально-консервативные варианты», как используется в данном документе, относятся к вариантам антител к CoV-S или их антигенсвязывающих фрагментов, в которых один или более аминокислотных остатков были изменены без значительного изменения одного или более функциональных свойств антитела или фрагмента. В одном варианте осуществления настоящего изобретения функционально-консервативный вариант антитела к CoV-S или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению предусматривает вариант аминокислотной последовательности и проявляет одно или более из следующих функциональных свойств:

подавляет рост коронавируса (например, SARS-CoV-2, SARS-CoV и/или MERS-CoV) в клетках, экспрессирующих ACE2 и/или TMPRSS2 (например, клетках Calu-3);

не связывается в значительной степени с клетками MDCK/Tet-on, которые не экспрессируют ACE2 и/или TMPRSS2.

ограничивает распространение коронавирусной инфекции (например, SARS-CoV-2, SARS-CoV и/или MERS-CoV) в клетках, например, Calu-3, *in vitro*; и/или

защищает мышь, сконструированную для экспрессии человеческого белка TMPRSS2 и/или ACE2, от смерти, вызываемой коронавирусной инфекцией (например, SARS-CoV-2, SARS-CoV или MERS-CoV), например, когда мышью инфицируют в ином случае смертельной дозой вируса, необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством.

Защищает мышь, сконструированную для экспрессии человеческого белка TMPRSS2 и/или ACE2, от потери веса, вызываемой коронавирусной инфекцией (например, SARS-CoV-2, SARS-CoV или MERS-CoV), например, когда мышью инфицируют дозой вируса, которая в ином случае вызывала бы потерю веса, необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством.

[000140] «Нейтрализующий» или «антагонистический» антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, относится к молекуле, которая подавляет активность CoV-S в любой выявляемой степени, например, подавляет способность CoV-S связываться с рецептором, таким как ACE2, расщепляться протеазой, такой как TMPRSS2, или опосредовать проникновение вируса в клетку-хозяина или репродукцию вируса в клетке-хозяине.

[000141] Таблица 4 относится к антигенсвязывающим белкам, таким как антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат тяжелую цепь или  $V_H$  (или ее вариант) и легкую цепь или  $V_L$  (или ее вариант), представленные ниже; или которые содержат  $V_H$ , которая содержит их CDR (HCDR1 (или ее вариант), HCDR2 (или ее вариант) и HCDR3 (или ее вариант)), и  $V_L$ , которая содержит их CDR (LCDR1 (или ее вариант), LCDR2 (или ее вариант) и LCDR3 (или ее вариант)), например, где цепи, переменные области и/или CDR иммуноглобулина содержат конкретные аминокислотные последовательности, описанные ниже.

[000142] Описанные в данном документе антитела также включают варианты осуществления, где  $V_H$  слит с IgG4 дикого типа (например, где остаток 108 представляет собой S) или с вариантами IgG4 (например, где остаток 108 представляет собой P).

[000143] Антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению содержат цепи иммуноглобулина, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в данном документе, а также клеточные и посттрансляционные модификации антитела *in vitro*. Например, настоящее изобретение включает антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с CoV-S, содержащие аминокислотные последовательности тяжелой и/или легкой цепи, представленные в данном документе (например, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1,

LCDR2 и/или LCDR3), а также антитела и фрагменты, где один или более аминокислотных остатков гликозилированы, один или более остатков Asn дезамидированы, один или более остатков (например, Met, Trp и/или His) окислены, N-концевой Gln представляет собой пироглутамат (pGlu), и/или C-концевой лизин отсутствует. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-S) показаны в таблице иллюстративных последовательностей (таблица 1) ниже.

**Таблица 1. Таблица иллюстративных последовательностей**

Обозначение антитела	Составная часть	Последовательность	SEQ ID NO
<b>mAb14256</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSH YWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLNSTAAADTAVYY CARHYDILTGFDFWDPWGQGTLVTVSS	887
	HCDR1	GGSISSHY	889
	HCDR2	IYYSGSS	891
	HCDR3	ARHYDILTGFDFWDP	893
	LCVR	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGTHY DVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSFDNS LTAPYVFGTGTKVTVL	895
	LCDR1	SSNIGTHYD	897
	LCDR2	GNS	164
	LCDR3	QSFDNSLTAPYV	899
	HC	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSH YWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLNSTAAADTAVYY CARHYDILTGFDFWDPWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVK EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL	901

	HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	
LC	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGTHY DVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSFDNS LTAPYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	903
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	caggtgcagctgcaggagtcgggccaggactggtgaagccttcgga gacctgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatcagtagtcaacta ctggagctggatccggcagccccagggaagggactggaatggattg ggtatatttattacagcgggagctccaactacaaccctcctcaagagt cgagtcaccatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaaac tgaattctgaccgccgagacacggccgtgtattactgtgcgagaca ttacgatattttgactggtttgactggttcgaccctggggccagggaac cctggtcaccgtctcctca	886
HCDR1	ggtggtccatcagtagtcaactac	888
HCDR2	atttattacagcgggagctcc	890
HCDR3	gcgagacattacgatattttgactggtttgactggttcgacccc	892
LCVR	cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtaggggccccaggga gagggtcaccatctctgactgggagcagttccaacatcgggacaca ttatgatgtactggtaccaacaactccaggaacagccccaaactc ctcatctatggtaacagcaatcgccctcaggggtcctgaccgattctc tggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccag gctgaggatgaggctgatttactgccagtcctttgacaacagcctgac tgccccattgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtccta	894
LCDR1	agttccaacatcgggacacattatgat	896
LCDR2	ggtaacagc	163
LCDR3	cagtcctttgacaacagcctgactgcccccttatgtc	898

	HC	<p>caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcgga  gacctgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatcagtagtacta  ctggagctggatccggcagccccagggaggactggaatggattg  ggtatatttattacagcgggagctccaactacaaccctccctcaagagt  cgagtcaccatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctgaaac  tgaattctgtgaccgccgagacacggccgtgtattactgtgcgagaca  ttacgatattttgactggtttgactggtcgacctggggccagggaac  cctggtcaccgtctctcagcctccaccaagggcccatcggttcccc  ctggcacctcctccaagagcactctgggggcacagcggccctggg  ctgcctggcaaggactactccccgaaccggtgacggtgctgtggaa  ctcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggctgtcctaca  gtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctcagc  agcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagc  aacaccaagggtggacaagaaagttgagccaaatctgtgacaaaact  cacacatgcccaccgtgccagcactgaactcctggggggaccgtc  agtcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccgga  cccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacct  gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc  aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcagctaccgtgtgg  tcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagt  acaagtgaaggctccaacaagccctcccagccccatcgagaaa  accatc</p> <p>tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcc  ccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct  ggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagagcaa  tgggcagccggagaactacaagaccacgcctcccgtgctggact  ccgacggctccttctcttacagcaagctaccgtggacaagagcag  gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg  cacaaccactacacgcagaagtccctctccctgtctccgggtaaatga</p>	900
	LC	<p>cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtcagggccccaggga  gagggtcaccatctctgactgggagcagttccaacatcgggacaca  ttatgatgtactggtaccaacaactccaggaacagccccaaactc  ctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctc  tggtccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggtccag  gctgaggatgaggctgattactgccagtcctttgacaacagcctgac</p>	902



		<p>tgccccttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggccag  cccagggccgccccctccgtgaccctgttccccctcctccgaggag  ctgcaggccaacaaggccaccctgggtgtgctgatctccgacttctacc  ccggcgccgtgaccgtggcctggaagggcgactcctccccctgaag  gccggcgtggagaccaccacccccctcaagcagtccaacaacaagta  cgccgctcctcctacctgtcctgacccccgagcagtggaagtcca  ccggtcctactcctgccaggtgaccacgagggctccaccgtggaga  agaccgtggccccaccgagtgtcctga</p>	
<b>mAb14315</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGDTFST  YAINWVRQAPGQGLEWMGRFIHIFGTANYA  QKFQGRVTITADESTSTAYMELRSLRSEDTAV  YYCARDGVVDYGDYRPDYWGQGLVTVSS</p>	212
	HCDR1	GDTFSTYA	214
	HCDR2	FIHIFGTA	216
	HCDR3	ARDGVVDYGDYRPDY	218
	LCVR	<p>EIVLTQSPGTL SLSLSPGERATLSCRASQSVSSNY  LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPERFSG  SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLY  TFGQGTKLEIK</p>	220
	LCDR1	QSVSSNY	222
	LCDR2	GAS	126
	LCDR3	QQYGSSLYT	224
HC	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGDTFST  YAINWVRQAPGQGLEWMGRFIHIFGTANYA  QKFQGRVTITADESTSTAYMELRSLRSEDTAV  YYCARDGVVDYGDYRPDYWGQGLVTVSSAS  TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS  SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA</p>	226	

	KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	
LC	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSNY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPERFSG SGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	228
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtc ctcggggaaggtctcctgcaaggcttctggagacacctcagcacctat gctatcaactgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggatg ggaagattcaccatctcttggtagcagaactacgcacagaagtcca gggcagagtcaccattaccggcgaatccacgagcacagcctaca tgtagctgcgcagcctgagatctgaggacacggccgtttactgccc gagagacggagtagactacggtagactaccgacctgactactggggcc agggaacctggcaccgtctctca	211
HCDR1	ggagacacctcagcacctatgct	213
HCDR2	ttcatccatctcttggtagcaga	215
HCDR3	gcgagagacggagtagactacggtagactaccgacctgactac	217
LCVR	gaaattgtgtgacgcagctctccaggcacctgtcttgtctccagggga aagagccacctctctgcagggccagtcagagtgtagtagcaacta cttagcctggtaccagcagaaacctggccaggctcccagactcctcacc tatggtgcatccagcagggccactggcatcccagagaggttcagtgcc agtggtctgggacagactcactctcaccatcagcagactggagcctg aagatttgcagtatattactgtcagcagtaggttagctcgtgtacacttt ggccaggggaccaagctggagatcaaa	219
LCDR1	cagagtgttagtagcaactac	221
LCDR2	ggtgcatcc	125
LCDR3	cagcagtaggtagctcgtgtacact	223
HC	caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtc	225

		<p>ctcggatgaaggctcctgcaaggcttctggagacacctcagcacctat  gctatcaactgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatg  ggaagattcatccatcttgggtacagcaactacgcacagaagtcca  gggcagagtcaccattaccgggacgaatccacgagcacagcctaca  tggagctgcgacgctgagatctgaggacacggccgttattactgccc  gagagacggagtagactacgggtgactaccgacctgactactggggcc  agggaacctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccacggg  tctccccctggcacctcctccaagagcacctctgggggcacagcgg  ccctgggctgctggtaaggactactccccgaaccggtgacgggtg  cgtggaaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggct  gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgc  cctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcaca  agcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttg  acaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggg  gaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatc  tccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacga  agacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  taatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac  cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc  aaggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccac  gagaaaaccatc  tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcc  cccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgct  ggtcaaaggtctctatcccagcgcacatgccgtggagtgaggagcaa  tgggcagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggact  ccgacggctcttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag  gtggcagcaggggaacgttctctcatgctccgtgatgcatgaggctctg  cacaaccactacacgcagaagtcctctcctgtctccgggtaaatga</p>	
	LC	<p>gaaattgtgtgacgcagctcaccaggcacctgtcttctccagggga  aagagccacctctctcagggccagtcagagtgtagtagcaacta  ctfagcctggtaccagcagaaacctggccaggtcccagactcctc  tatggtgatccagcagggccactggcatcccagagaggttcagtggc  agtgggtctgggacagactcactctcaccatcagcagactggagcctg  aagatttgcagtatattactgtcagcagtatgtagctcgtgtacacttt  ggccaggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatc</p>	227

		<p>tgcttcatctcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctct  gftgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg  gaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcac  agagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctg  acgctgagcaagcagactacgagaaacacaaaagtctacgctgcga  agtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacag  gggagagtgttag</p>	
<b>mAb15151</b>	<b>АМИНОКИСЛОТЫ</b>		
	HCVR	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGKLVNFK  YGMHWVRQAPGKGLEWVAVLWYEGSKNY  YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED  TAVYYCARHGSGSFFGYLDYWGQGLTVT  SS</p>	270
	HCDR1	GFVFNISYG	272
	HCDR2	LWYEGSKN	274
	HCDR3	ARHGSGSFFGYLDY	276
	LCVR	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHNINDFL  NWYQQKPGKAPRLLIYAASSLQSGVPSRFSGS  GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQESYTTPTF  GQGTKLEIK</p>	278
	LCDR1	HNINDF	280
	LCDR2	AAS	106
	LCDR3	QESYTTPT	282
HC	<p>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGKLVNFK  YGMHWVRQAPGKGLEWVAVLWYEGSKNY  YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED  TAVYYCARHGSGSFFGYLDYWGQGLTVT  SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK  DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG  LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  VDKDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL  FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK  FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT</p>	284	

	ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHNINDFLNWYQQKPGKAPRLLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQESYTTPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	286
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	caggtgcagctggtggagtctgggggagggcgtggtccagcctgggagggtccctgagactctctgtgcagcgtctggttcgtctcaatagctatgcatgactgggtccgccaggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttctatggtatgaaggaagtaaaaactatgcagactccgtgaa gggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgaggcatgggtcagggagtttttgggtactactggactactggggcca gggaacctggteaccgtctctca	269
HCDR1	ggttcgtctcaatagctatggc	271
HCDR2	ctatggtatgaaggaagtaaaaat	273
HCDR3	gcgaggtcaggtcagggagtttttgggtactactggactac	275
LCVR	gacatccagatgaccagctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactgccgggcaagtcacaacattaatgacttttaaatggtatcagcagaaccagggaaagcccctaggctcctgatctatgctgcatccagttgcaaagtgggtcccatcaaggttcagtgagcagtgga tctgggacagatttcactctcaccatcagcagctctacaacctgaagatttgcaactactactgtcaagagagttactaccctccgacttttggcca ggggaccaagctggagatcaaa	277
LCDR1	cacaacattaatgacttt	279
LCDR2	gctgcatcc	105
LCDR3	caagagagttactaccctccgact	281
HC	caggtgcagctggtggagtctgggggagggcgtggtccagcctgggagggtccctgagactctctgtgcagcgtctggttcgtctcaatagctatgcatgactgggtccgccaggtccaggcaaggggctggagtgggtggcagttctatggtatgaaggaagtaaaaactatgcagactccgtgaa gggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgaggcatgggtcagggagtttttgggtactactggactactggggcca gggaacctggteaccgtctctca	283

		<p> ggtcctgagactctctgtgcagcgtctggttcgtcttcaatagctatg  gcatgcaactgggtccgccaggtccaggcaaggggctggagtgggtg  gcagttctatggtatgaaggaaagtaaaafactatgcagactccgtgaa  gggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacactgtatctg  caaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcg  aggcatgggtcaggaggtttttgggtactactggactactggggcca  gggaacctgggtaccgtctctcagcctccaccaagggcccacgggt  ctccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggacagcggc  cctgggctgctgtgcaaggactacttcccgaaccgggtgacgggtgc  gtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgt  cctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcc  tccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaag  cccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagccaaatcttgtgac  aaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctgggggg  accgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatct  ccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa  gacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcat  aatgccaagacaaagccgcccaggagcagtaaacagcacgtacc  gtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaatggca  aggagtacaagtcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcg  agaaaacc  atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacct  gccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacct  gcctggtaaaaggttctatcccagcagacatgccgtggagtgggaga  gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctg  gactccgacggctcttctctctacagcaagtcaccgtggacaaga  gcaggtggcagcaggggaacgttctctcatgctccgtgatgcatgagg  ctctgcacaaccactacacgcagaagtcctctccctgtctccgggtaa  atga </p>	
LC		<p> gacatccagatgaccagctccatcctcctgtctgcatctgtaggaga  cagagtcaccatcacttggccggcaagtcacaacattaatgacttttaa  attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaggctcctgatctatgc  tgcacccagttgcaaagtgggtcccatcaaggttcagtggcagtgga  tctgggacagatttactctcaccatcagcagcttacaacctgaagattt  gcaacttactactgtcaagaggttactaccctccgacttttgcca </p>	285

		ggggaccaagctggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttc atctcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttg tgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg tggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgacacagagc aggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg agcaaagcagactacgagaacacaaaagtctacgcctgcgaagtcac ccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaaagagctcaacaggggag agtgtag	
<b>mAb14284</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSFSTSG VGVGWIRQPPGKTLEWLALIYWDDDKRYS LKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATY FCAHHGIPTIFGYWGQALVTVSS	493
	HCDR1	GFSFSTSGVG	495
	HCDR2	IYWDDDK	497
	HCDR3	AHHGIPTIFGY	499
	LCVR	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDLGVFN YVSWYQQHPGKAPKLMYEVNRPSTGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTTSSTVFGGGTKLTVL	501
	LCDR1	SSDLGVFNY	503
	LCDR2	EVT	505
	LCDR3	SSYTTSSTV	507
HC	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSFSTSG VGVGWIRQPPGKTLEWLALIYWDDDKRYS LKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATY FCAHHGIPTIFGYWGQALVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE	509	

	PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	
LC	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDLGVFN YVSWYQQHPGKAPKLMYEVNTRPSGVSNR SGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTTS STVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	511
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	cagatcacctgaaggagtctggctctacgctggtgaaacccacacag accctcacgctgacctgcacctctctgggtctcatttagcacttctgga gtgggtgtgggctggatccgtcagccccagaaagacctggagtg gcttgactcattattgggatgatgataagcgtacagccccatctctgaa gagcaggctcaccattaccaaggacacctccaaaaccagggtgctct tacaatgaccaacatggacctgtggacactgccacatattctgtgcac accatggaatactacgatctttggctactggggccaggggagccctggt cacctctctca	492
HCDR1	gggtctcatttagcacttctggagtgggt	494
HCDR2	atttattgggatgatgataag	496
HCDR3	gcacaccatggaatactacgatctttggctac	498
LCVR	cagtctgccctgactcagcctgcctccgtctctgggtctcctggacagtc gateccatctctgactggaaccagcagtaccttgggtttttaacta tgtctctgtgtaccaacagcaccaggcaagccccaaactcatgatt tatgaggtactaatcggccctcaggggttctaatecgtctctggctcc aagtctggcaacacggcctccctgacctctctgggtccaggctgag gacgaggctgattatttgcagctcatatacaaccagcagcactgtttc ggcggagggaaccaagctgacctctca	500
LCDR1	agcagtgaccttgggtttttaactat	502
LCDR2	gaggtcact	504
LCDR3	agctcatatacaaccagcagcactgtt	506
HC	cagatcacctgaaggagtctggctctacgctggtgaaacccacacag	508



		<p>accctcacgctgacctgcacctctctgggtctcatttagcacttctgga  gtgggtgtgggctggatccgtcagccccaggaagacctggagtg  gcttgcactcattattgggatgatgataagcgctacagccccatctgaa  gagcaggctcaccattaccaaggacacctccaaaaaccagggtgctct  facaatgaccaacatggacctgtggacactgccacatatttctgtgcac  accatggaatacctacgatctttggctactggggccaggagccctggf  caccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggcttccccctggca  ccctcctcaagagcacctctgggggacagcgccctgggtgctct  ggfcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcagg  cgccctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgtctacagctctca  ggactctactcctcagcagcgtgggtgacctgcccctcagcagcttgg  gcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacacca  aggtggacaagaaagttgagcccaaatcttggacaaaactcacacatg  cccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttct  ctccccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggacctga  ggfcaacatgcgtgggtgggtgacgtgagccacgaagacctgaggtca  agttcaactggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaa  agccgcgggaggagcagtacaacagcacgtacctgtggtagcgtc  ctaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc  aaggctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctcc  aaa  gccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatc  ccgggatgagctgaccaagaaccaggcagcctgacctgctgtgca  aaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg  cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccga  cggtccttcttctctacagcaagctaccgtggacaagagcagggtg  cagcaggggaacgttctctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca  accactacacgcagaagtccctctccctgtctccgggtaaatga</p>	
	LC	<p>cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtc  gatcaccatctcctgactggaaccagcagtgacctgggtgttttaacta  tgtctcctggtaccaacagcaccaggcaagccccaaactcatgatt  tatgaggtcactaatcggccctcaggggttctaatcgttctctggctcc  aagtctggcaacacggcctccctgacctctctgggtccaggctgag  gacgaggctgattattattgcagctcatatacaaccagcagcactgtttc  ggcggaggggaccaagctgacctcctagggccagcccaaggccgcc</p>	510

		<p>cctccgtgacctgttccccctctcccgaggagctgcaggccaaca  agggccacctggtgtgectgatctccgacttctaccccggcgccgtgac  cgtggcctggaaggccgactcctccccgtgaaggccggcgctggaga  ccaccacccctccaagcagccaacaacaagtagcgcgectctctct  acctgtccctgacccccgagcagtggaagtcccaccggctactctctg  ccaggtgaccacgagggtccaccgtggagaagaccgtggccccc  accgagtgtctctga</p>	
<b>mAb15160</b>	<b>АМИНОКИСЛОТЫ</b>		
	HCVR	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSRY  AMYWVRQAPGKGLYVSAISSDGGSTYDAD  SVKGRFTISRANSKNTLYLQMSSLRAEDTAV  YYCVKGLRELLYYYYGMDVWGQGTTVTVSS</p>	362
	HCDR1	GFTFSRYA	364
	HCDR2	ISSDGGST	366
	HCDR3	VKGLRELLYYYYGMDV	368
	LCVR	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQSISFL  NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG  SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYITPFT  FGPGTKVDIK</p>	370
	LCDR1	QSISF	372
	LCDR2	AAS	106
	LCDR3	QQSYITPFT	374
HC	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSRY  AMYWVRQAPGKGLYVSAISSDGGSTYDAD  SVKGRFTISRANSKNTLYLQMSSLRAEDTAV  YYCVKGLRELLYYYYGMDVWGQGTTVTVSS  ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY  FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK  KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL</p>	376	

	VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	
LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQSISSFL NWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYITPFT FGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	378
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggccagcctggggg gtccctgagactctcctgttcagcctctggattcacctcagtaggtacgc tatgtactgggtccgccaggctccagggaagggactggaatatgttca gctattagtagtgatgggggtagcacatacagcgcagactccgtgaag ggcagattcaccatctccagagccaattccaagaacacgctgtacctc aaatgagcagctctgagagctgaggacacggctgtgtattattgtgtaa aggtctgcgggagttacttactactattacggaatggacgtctggggc caagggactacggtcaccgtctctca	361
HCDR1	ggattcacctcagtaggtacgct	363
HCDR2	attagtagtgatggggtagcaca	365
HCDR3	gtgaaaggtctgcgggagttacttactactattacggaatggacgctc	367
LCVR	gacatccagatgaccagctcctcctcctctctgcatctgtaggaga cagagtcaccatcacttggcgggaggtcagagcattagcagcttttaa attggtatcagcagaagccagggaagcccctaagctctgatctatgc tgcattcagtttgcaaagtggggtccatcaagggtcagtgagcagtgga tctgggacagatttactctcaccatcagcagctccaacctgaagattt gcaacttactactgtcaacagagttacattaccccttcaacttggccct gggaccaaggtggatatcaaa	369
LCDR1	cagagcattagcagcttt	371
LCDR2	gctgcatcc	105
LCDR3	caacagagttacattaccccttcaact	373
HC	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggccagcctggggg gtccctgagactctcctgttcagcctctggattcacctcagtaggtacgc	375

		<p>tatgtactgggtccgccaggctccaggaaggactggaatatgttca  gctattagtagtgatggggtagcacatacgcagactccgtgaag  ggcagattcaccatctccagagccaattccaagaacacgctgtacctc  aatgagcagctctgagagctgaggacacggctgtgtattattgtgaa  aggtctgcgggagtfactctactactattacggaatggacgtctggggc  caagggactacggtcaccgtctctcagcctccaccaagggccatcg  gtttccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcacagcg  gccctgggctgcctggtaaggactactccccgaaccggtagcggg  tcgtggaactcagggccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct  gtctacagctctcaggactctactccctcagcagcgtggtagcctgc  cctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcaca  agcccagcaacaccaagggtggacaagaaagttgagcccaaatctgtg  acaaaactcacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggg  gaccgtcagttctcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatc  tccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtagcgtgagccacga  agacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca  taatgccaagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtac  cgtgtggtagcgtctctcaccgtctgcaccaggactggtgaatggc  aaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccac  gagaaa  accatctcaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacac  cctcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctga  cctgctggtaaaaggcttctatcccagcagatcggcgtggagtggg  agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgt  gctggactccgacggctcttctctctacagcaagctcaccgtggac  aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgat  gaggctctgcacaaccactacacgcagaagtccctctccctgtctccgg  gtaaatga</p>	
LC		<p>gacatccagatgaccagctccatctccctgtctgcatctgtaggaga  cagagtcaccatcacttggcggcaggtcagagcattagcagcttttaa  attggtatcagcagaagccagggaaagcccctaagctctgatctatgc  tgcattcagtttcaaaagtggggccatcaagggtcagtgagcagtgga  ctgggacagatttactctaccatcagcagctccaacctgaagattt  gcaacttactactgtcaacagagttacattaccccttcacttctggccct  gggaccaagggtggatatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtctca</p>	377

		<p>tcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgt  gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggt  ggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagca  ggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctga  gcaaagcagactacgagaaacacaaaagtctacgcctgcgaagtcacc  catcagggcctgagctcgcccgtcacaaaagagcttcaacaggggaga  gtgttag</p>	
--	--	---	--

### **Введение антител**

[000144] В настоящем изобретении предусмотрены способы введения антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, по настоящему изобретению, например, белков из таблицы 4, включающие введение антигенсвязывающего белка в организм субъекта (например, человека). Например, способ включает прокалывание тела субъекта иглой шприца и введение путем инъекции антигенсвязывающего белка в организм субъекта, например, в вену, артерию, опухоль, мышечную ткань или подкожную жировую ткань субъекта.

[000145] В настоящем изобретении предусмотрена емкость (например, пластиковый или стеклянный флакон, например, с крышкой или хроматографической колонкой, иглой с осевым отверстием или цилиндром шприца), содержащая антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, по настоящему изобретению, например, белки из таблицы 4.

[000146] В настоящем изобретении также предусмотрено устройство для инъекций, содержащее один или более антигенсвязывающих белков (например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент), которые специфически связываются с CoV-S, например, белков из таблицы 4, или фармацевтическую композицию на их основе. Устройство для инъекций может быть упаковано в набор. Устройство для инъекций представляет собой устройство, с помощью которого вводят вещество в организм субъекта парентеральным путем, например, внутримышечным, подкожным или внутривенным. Например, устройство для инъекций может представлять собой шприц (например, предварительно заполненный фармацевтической композицией, такой как автоинжектор), который, например, содержит цилиндр или корпус для удержания жидкости для инъекции (например, содержащей антитело, или фрагмент, или фармацевтическую композицию на их основе), иглу для прокалывания кожи и/или кровеносных сосудов для инъекции жидкости; и поршень для выталкивания жидкости из цилиндра через отверстие иглы. В одном варианте осуществления настоящего изобретения устройство для инъекций, которое содержит антигенсвязывающий белок, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент из комбинации по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию на их основе, представляет собой устройство для внутривенных (IV) инъекций. Такое устройство может содержать антигенсвязывающий белок или фармацевтическую композицию на его основе в канюле или троакаре/игле,

которые могут быть присоединены к трубке, которая может быть присоединена к мешку или резервуару для хранения жидкости (например, физиологического раствора), вводимой в организм субъекта через канюлю или троакар/иглу. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело или фрагмент или фармацевтическая композиция на их основе могут быть введены в устройство после введения троакара и канюли в вену субъекта и удаления троакара из вставленной канюли. Устройство для IV инъекции можно, например, вводить в периферическую вену (например, в кисть или предплечье); верхнюю полую вену или нижнюю полую вену, или в пределы правого предсердия сердца (например, центральная IV); или в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вену и, например, продвигаясь к сердцу, пока не достигнет верхней полой вены или правого предсердия (например, центральной венозной линии). В одном варианте осуществления настоящего изобретения устройство для инъекций представляет собой автоинжектор; струйный инжектор или внешний инфузионный насос. В струйном инжекторе используется узкая струя жидкости под высоким давлением, которая проникает через эпидермис для введения антитела или его фрагмента или фармацевтической композиции на их основе в тело субъекта. Внешние инфузионные насосы представляют собой медицинские устройства, которые доставляют антитело или его фрагмент или фармацевтическую композицию на их основе в организм субъекта в контролируемых количествах. Внешние инфузионные насосы могут иметь электрическое или механическое питание. Различные насосы работают по-разному, например, шприцевой насос удерживает жидкость в резервуаре шприца и подвижный поршень управляет подачей жидкости, эластомерный насос удерживает жидкость в растягиваемом баллонном резервуаре и давление от эластичных стенок баллона управляет подачей жидкости. В перистальтическом насосе набор скользящих роликов зажимает отрезок гибкой трубки, толкая жидкость вперед. В многоканальном насосе жидкости могут подаваться из нескольких резервуаров с разной скоростью.

#### **Получение человеческих антител**

[000147] Способы получения человеческих антител с применением трансгенных мышей известны из уровня техники. Любые такие известные способы можно использовать в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, специфически связывающихся с CoV-S. Иммуноген, содержащий любой из следующих компонентов, можно использовать для получения антител к CoV-S. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитела по настоящему изобретению получают с применением мышей, иммунизированных полноразмерным нативным CoV-S, или живым аттенуированным или инактивированным вирусом, или ДНК, кодирующей белок или его фрагмент. В качестве альтернативы, белок CoV-S или его фрагмент можно получить с использованием стандартных биохимических методик, а также модифицировать и использовать в качестве иммуногена. В одном варианте осуществления настоящего изобретения иммуноген представляет собой полученный рекомбинантным путем белок CoV-S или его фрагмент. В определенных вариантах осуществления

настоящего изобретения иммуноген может представлять собой полипептидную вакцину на основе CoV-S. В определенных вариантах осуществления могут быть проведены одна или более бустерных инъекций. В определенных вариантах осуществления иммуноген может представлять собой рекомбинантный полипептид CoV-S, экспрессируемый в *E. coli* или в любых других эукариотических клетках или клетках млекопитающих, таких как клетки яичника китайского хомячка (CHO).

[000148] С применением технологии VELOCIMMUNE® (см., например, US 6596541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE®) или любого другого известного способа получения моноклональных антител сначала могут быть выделены высокоаффинные химерные антитела к CoV-S, содержащие человеческую переменную область и мышиную константную область. Технология VELOCIMMUNE® предусматривает получение трансгенной мыши, имеющей геном, содержащий человеческие переменные области тяжелых и легких цепей, функционально связанные с эндогенными локусами мышинных константных областей, за счет чего мышь в ответ на стимуляцию антигеном продуцирует антитело, содержащее человеческую переменную область и мышиную константную область. ДНК, кодирующую переменные области тяжелых и легких цепей антитела, выделяют и осуществляют функциональное связывание с ДНК, кодирующей человеческие константные области тяжелой и легкой цепей. Затем экспрессируют ДНК в клетке, способной к экспрессии полностью человеческого антитела.

[000149] Как правило, мыши VELOCIMMUNE® вводят представляющий интерес антиген, и из организма мышей, которые экспрессируют антитела, выделяют лимфатические клетки (такие как В-клетки). Лимфатические клетки можно подвергать слиянию с линией клеток миеломы с получением immortalized линий клеток гибридомы, и такие линии клеток гибридомы исследуют и отбирают для идентификации линий клеток гибридомы, которые продуцируют антитела, специфические к антигену, представляющему интерес. ДНК, кодирующая переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, может быть выделена и связана с константными областями необходимых изотипов тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок, представляющий собой антитело, может продуцироваться в клетке, такой как клетка CHO. В качестве альтернативы, ДНК, кодирующую антигенспецифические химерные антитела или переменные домены легкой и тяжелой цепей, можно выделять непосредственно из антигенспецифических лимфоцитов.

[000150] Сначала выделяют высокоаффинные химерные антитела, содержащие человеческую переменную область и мышиную константную область. Как показано в приведенном ниже экспериментальном разделе, антитела характеризуют и отбирают в отношении требуемых характеристик, включая аффинность, селективность, эпитоп и т. п. Мышинные константные области заменяют на требуемую человеческую константную область с получением полностью человеческого антитела по настоящему изобретению, например, IgG1 или IgG4 дикого типа или модифицированного IgG1 или IgG4. Хотя отобранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного

применения, характеристики, касающиеся высокой аффинности связывания антигена или специфичности к мишени, присущи вариабельной области.

#### **Антитела к шиповидному белку коронавируса, содержащие варианты Fc**

[000151] В соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения предусмотрены антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, содержащие Fc-домен, содержащий одну или более мутаций, которые, например, усиливают или ослабляют связывание антитела с FcRn-рецептором, например, при кислом значении pH по сравнению с нейтральным значением pH. Например, настоящее изобретение включает антитела к CoV-S, содержащие мутацию в области C<sub>H</sub>2 или C<sub>H</sub>3 Fc-домена, где мутация(мутации) повышает аффинность Fc-домена к FcRn в кислой среде (например, в эндосоме, где значение pH находится в диапазоне от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0). Результатом таких мутаций может быть увеличение периода полужизни антитела в сыворотке крови при введении животному. Неограничивающие примеры таких модификаций Fc включают, например, модификацию в положении 250 (например, E или Q); 250 и 428 (например, L или F); 252 (например, L/Y/F/W или T), 254 (например, S или T) и 256 (например, S/R/Q/E/D или T); или модификацию в положении 428, и/или 433 (например, H/L/R/S/P/Q или K), и/или 434 (например, A, W, H, F или Y [N434A, N434W, N434H, N434F или N434Y]); или модификацию в положении 250 и/или 428; или модификацию в положении 307 или 308 (например, 308F, V308F) и 434. В одном варианте осуществления модификация включает модификацию 428L (например, M428L) и 434S (например, N434S); модификацию 428L, 259I (например, V259I) и 308F (например, V308F); модификацию 433K (например, H433K) и 434 (например, 434Y); модификацию 252, 254 и 256 (например, 252Y, 254T и 256E); модификацию 250Q и 428L (например, T250Q и M428L) и модификацию 307 и/или 308 (например, 308F или 308P). В еще одном варианте осуществления модификация включает модификацию 265A (например, D265A) и/или 297A (например, N297A).

[000152] Например, настоящее изобретение включает антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, содержащие Fc-домен, содержащий одну или более пар или групп мутаций, выбранных из группы, состоящей из: 250Q и 248L (например, T250Q и M248L); 252Y, 254T и 256E (например, M252Y, S254T и T256E); 428L и 434S (например, M428L и N434S); 257I и 311I (например, P257I и Q311I); 257I и 434H (например, P257I и N434H); 376V и 434H (например, D376V и N434H); 307A, 380A и 434A (например, T307A, E380A и N434A); а также 433K и 434F (например, H433K и N434F). В частности, каждое из антител, обозначенное mAb17090 и mAb15160\_2, содержит модификации M252Y, S254T и T256E в константной области тяжелой цепи по сравнению с mAb14286 и mAb15160 соответственно.

[000153] Антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат V<sub>H</sub> и/или V<sub>L</sub>, представленные в



данном документе, содержащие любые возможные комбинации вышеупомянутых мутаций Fc-домена, охватываются объемом настоящего изобретения.

[000154] Настоящее изобретение также включает антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, содержащие V<sub>H</sub>, представленную в данном документе, и химерную константную область тяжелой цепи (C<sub>H</sub>), где химерная область C<sub>H</sub> содержит сегменты, полученные из областей C<sub>H</sub> более чем одного изотипа иммуноглобулина. Например, антитела по настоящему изобретению могут содержать химерную область C<sub>H</sub>, содержащую часть домена C<sub>H2</sub> или весь этот домен, полученный из молекулы человеческого IgG1, человеческого IgG2 или человеческого IgG4, в комбинации с частью домена C<sub>H3</sub> или всем этим доменом, полученным из молекулы человеческого IgG1, человеческого IgG2 или человеческого IgG4. В соответствии с определенными вариантами осуществления антитела по настоящему изобретению содержат химерную область C<sub>H</sub>, содержащую химерную шарнирную область. Например, химерный шарнир может содержать «верхнюю шарнирную» аминокислотную последовательность (аминокислотные остатки из положений 216-227 согласно нумерации EU), полученную из шарнирного участка человеческого IgG1, человеческого IgG2 или человеческого IgG4, в комбинации с «нижней шарнирной» последовательностью (аминокислотные остатки из положений 228-236 согласно нумерации EU), полученной из шарнирного участка человеческого IgG1, человеческого IgG2 или человеческого IgG4. В соответствии с определенными вариантами осуществления химерная шарнирная область содержит аминокислотные остатки, полученные из верхней шарнирной последовательности IgG1 человека или IgG4 человека, и аминокислотные остатки, полученные из нижней шарнирной последовательности IgG2 человека. Антитело, содержащее химерную область C<sub>H</sub>, описанную в данном документе, может в определенных вариантах осуществления проявлять эффекторные функции модифицированного Fc без неблагоприятного воздействия на терапевтические или фармакокинетические свойства антитела. (См., например, WO2014/022540).

### **Иммуноконъюгаты**

[000155] Настоящее изобретение охватывает антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, конъюгированные с другим фрагментом, например, терапевтическим фрагментом («иммуноконъюгат»), таким как анатоксин или противовирусное лекарственное средство для лечения инфекции, вызываемой вирусом гриппа. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело к CoV-S или фрагмент конъюгированы с любым из дополнительных терапевтических средств, представленных в данном документе. Используемый в данном документе термин «иммуноконъюгат» относится к антигенсвязывающему белку, например, антителу или антигенсвязывающему фрагменту, который химически или биологически связан с радиоактивным средством, цитокином, интерфероном, целевым или репортерным фрагментом, ферментом, пептидом или белком, или терапевтическим средством. Антигенсвязывающий белок может быть связан с

радиоактивным средством, цитокином, интерфероном, целевым или репортерным фрагментом, ферментом, пептидом или терапевтическим средством в любом месте по всей длине молекулы, которая является настолько длинной, что она способна связываться со своей мишенью (CoV-S). Примеры иммуноконъюгатов включают конъюгаты антитела и лекарственного средства и слитые белки антитело-токсин. В одном варианте осуществления настоящего изобретения средство может представлять собой другое второе антитело, которое специфически связывается с CoV-S. При выборе типа терапевтического фрагмента, который может быть конъюгирован с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S (например, антителом или фрагментом), будут приняты во внимание подлежащее лечению состояние и требующий достижения терапевтический эффект. См., например, Arnon *et al.*, «Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy», *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, «Antibodies For Drug Delivery», *Controlled Drug Delivery* (2<sup>nd</sup> Ed), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, «Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review», *Monoclonal Antibodies 1984: Biological And Clinical Applications*, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); «Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy», *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985) и Thorpe *et al.*, «The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates», *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982).

#### **Полиспецифические антитела**

[000156] Настоящее изобретение включает антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, а также способы их применения и способы получения таких антигенсвязывающих белков. Термин антигенсвязывающие белки, «связывающие CoV-S», например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, включает полиспецифические (например, биспецифические или бипаратопные) молекулы, которые содержат по меньшей мере один первый антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CoV-S (например, антигенсвязывающий домен из антитела из таблицы 4), и по меньшей мере один второй антигенсвязывающий домен, который связывается с другим антигеном или с эпитопом в CoV-S, который отличается от такового из первого антигенсвязывающего домена. В некоторых вариантах осуществления оба из первого антигенсвязывающего домена и второго антигенсвязывающего домена выбраны из антигенсвязывающих доменов из таблицы 4. В одном варианте осуществления настоящего изобретения первый и второй эпитопы перекрываются. В другом варианте осуществления настоящего изобретения первый и второй эпитопы не перекрываются. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения полиспецифическое антитело представляет собой биспецифическое антитело IgG (например, IgG1 или IgG4), которое содержит первый антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CoV-S, включая тяжелую и легкую цепи иммуноглобулина из антитела из таблицы 4, и второй

антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с другим эпитопом CoV-S. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело IgG (например, IgG1 или IgG4) содержит первый антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CoV-S, и второй связывающий домен, который связывается с белком клетки-хозяина, например, ACE2 или TMPRSS2.

[000157] Антитела из таблицы 4 включают полиспецифические молекулы, например, антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат CDR-H и CDR-L,  $V_H$  и  $V_L$  или HC и LC этих антител соответственно (включая их варианты, представленные в данном документе).

[000158] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий домен, который специфически связывается с CoV-S, который может быть включен в полиспецифическую молекулу, содержит:

(1)

(i) последовательность переменного домена тяжелой цепи, которая содержит аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, представленные в таблице 4, и

(ii) последовательность переменного домена легкой цепи, которая содержит аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, представленные в таблице 4;

или

(2)

(i) последовательность переменного домена тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4, и

(ii) последовательность переменного домена легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4;

или

(3)

(i) последовательность тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4, и

(ii) последовательность легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в таблице 4.

[000159] В одном варианте осуществления настоящего изобретения полиспецифическое антитело или фрагмент характеризуются более чем двумя различными специфичностями связывания (например, триспецифическая молекула), например, содержат один или более дополнительных антигенсвязывающих доменов, которые являются такими же, как первый и/или второй антигенсвязывающие домены, или отличаются от них.

[000160] В одном варианте осуществления настоящего изобретения биспецифический антигенсвязывающий фрагмент содержит первый scFv (например, содержащий последовательности  $V_H$  и  $V_L$  из таблицы 4), характеризующийся

специфичностью связывания в отношении первого эпитопа (например, CoV-S), и второй scFv, характеризующийся специфичностью связывания в отношении второго, другого эпитопа. Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения первый и второй scFv соединены с помощью линкера, например, пептидного линкера (например, GS-линкера, такого как  $(GGGS)_n$  (SEQ ID NO: 834), где n равняется, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). Другие биспецифические антигенсвязывающие фрагменты содержат  $F(ab)_2$  биспецифического антитела IgG, которое содержит CDR тяжелой и легкой цепи из таблицы 4, и другого антитела, которое связывается с другим эпитопом.

#### **Терапевтические способы**

[000161] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения вирусной инфекции (например, коронавирусной инфекции) посредством введения терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента (например, из таблицы 4), субъекту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении или предупреждении.

[000162] Коронавирусную инфекцию можно лечить или предупреждать у субъекта посредством введения субъекту антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, по настоящему изобретению. Иллюстративные коронавирусы включают SARS-CoV-2, которые могут дополнительно включать такие варианты, как альфа, бета, гамма, дельта и омикрон.

[000163] Эффективная или терапевтически эффективная доза антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента (например, из таблицы 4), для лечения или предупреждения вирусной инфекции относится к количеству антитела или фрагмента, достаточному для облегчения одного или более признаков и/или симптомов инфекции у субъекта, подвергающегося лечению, либо посредством индуцирования регрессии или устранения таких признаков и/или симптомов, либо посредством подавления прогрессирования таких признаков и/или симптомов. Количество, составляющее дозу, может варьироваться в зависимости от возраста и размера субъекта, которому будут осуществлять введение, целевого заболевания, состояний, пути введения и т. п. В одном варианте осуществления настоящего изобретения эффективная или терапевтически эффективная доза антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению для лечения или предупреждения вирусной инфекции, например, у взрослого субъекта-человека, составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 200 мг/кг, например, до приблизительно 150 мг/кг. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дозировка составляет до приблизительно 10,8 или 11 граммов (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 граммов). В зависимости от тяжести инфекции можно корректировать частоту введения и длительность лечения. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению можно вводить в начальной дозе с последующими одной или более

вторичными дозами. В определенных вариантах осуществления после начальной дозы может следовать введение второй дозы или множества последующих доз антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в количестве, которое может быть примерно тем же, что и в начальной дозе, или меньше начальной дозы, где последующие дозы разделены временным интервалом, составляющим от по меньшей мере 1 дня до 3 дней; по меньшей мере одну неделю, по меньшей мере 2 недели; по меньшей мере 3 недели; по меньшей мере 4 недели; по меньшей мере 5 недель; по меньшей мере 6 недель; по меньшей мере 7 недель; по меньшей мере 8 недель; по меньшей мере 9 недель; по меньшей мере 10 недель; по меньшей мере 12 недель или по меньшей мере 14 недель.

[000164] В некоторых вариантах осуществления mAb10933 и mAb10987 (казиривимаб и имдевимаб соответственно) можно вводить субъекту в способе профилактики, например, доконтактной профилактики, против симптоматического COVID-19. В некоторых вариантах осуществления субъект характеризуется ослабленным иммунитетом, например, страдает иммунодефицитом, таким как первичный или вторичный иммунодефицит. В некоторых вариантах осуществления субъект не был способен к эффективному ответу на вакцинацию против COVID-19. Иллюстративные критерии, ассоциированные с ослабленным иммунитетом, включают активное или недавнее лечение солидной опухоли и гематологических злокачественных новообразований; получение трансплантатов солидного органа или недавние процедуры трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; тяжелый первичный иммунодефицит; HIV-инфекцию поздней стадии или не подвергавшуюся лечению HIV-инфекцию; активное лечение высокими дозами кортикостероидов, алкилирующих средств, антиметаболитов, блокаторов некроза опухоли (TNF) и других биологических средств, которые являются иммуносупрессивными или иммуномодулирующими; и хронические медицинские состояния, такие как аспления и хроническое заболевание почек, при которых у некоторых пациентов с этими состояниями может наблюдаться иммунный дефицит различной степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления субъект соответствует 1 или более из следующих критериев:

Реципиенты трансплантата солидного органа (SOT) или трансплантата гемопоэтических клеток крови (HSCT), получающие любой иммуносупрессивный лекарственный препарат

Активные гематологические злокачественные новообразования, или те субъекты, которые завершили терапию в течение 3 месяцев

Злокачественные новообразования солидных органов, при этом субъекты получают активное лечение с применением Т-клеточной или В-клеточной иммуносупрессивной терапии

Умеренный или тяжелый первичный иммунодефицит (такой как гипогаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит)

HIV и количество CD4-клеток менее 200 клеток/микролитр

Пациенты с ревматологическим заболеванием, аутоиммунным заболеванием или рассеянным склерозом, получающие иммуносупрессивную терапию, которая модулирует ответы с участием клеток Th1, Th17 или В-клеток

Прием любого из следующих иммуносупрессивных лекарственных средств в течение более 3 недель:

средства, супрессирующие Т-клетки (например, 5 мг или больше эквивалента преднизона/сутки в течение более 3 недель), ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб, леналидомид), алемтузумаб, антиtimoцитарный глобулин, терапия CAR-T, ингибиторы кальциневрина)

алкилирующие средства

аналоги пурина, такие как флударабин или кладрибин

средства, истощающие В-клетки, такие как ритуксимаб и окрелизумаб

ингибиторы mTOR

антиметаболиты, такие как микофенолат

ингибиторы JAK.

[000165] Иллюстративные режимы введения доз включают:

совместное введение средства комбинированной терапии на основе mAb10933 и mAb10987, 1200 мг (600 мг на mAb) в день 1, затем 600 мг (300 мг на mAb) подкожно (SC) один раз в четыре недели (Q4W);

совместное введение средства комбинированной терапии на основе mAb10933 и mAb10987, 300 мг (150 мг на mAb) SC Q4W; и

совместное введение средства комбинированной терапии на основе mAb10933 и mAb10987, 300 мг (150 мг на mAb) SC Q12W.

[000166] Используемый в данном документе термин «субъект» относится к млекопитающему (например, крысе, мыши, кошке, собаке, корове, свинье, овце, лошади, козе, кролику), предпочтительно человеку, например, нуждающемуся в предупреждении и/или лечении заболевания или нарушения, такого как вирусная инфекция или рак. Субъект может иметь инфекцию, например, инфекцию, вызываемую вирусом гриппа, или он может быть предрасположен к развитию инфекции. Субъекты, предрасположенные к развитию инфекции, или субъекты, которые могут характеризоваться повышенным риском заражения инфекцией, (например, вызываемой коронавирусом или вирусом гриппа), включают субъектов с ослабленной иммунной системой вследствие аутоиммунного заболевания, субъектов, получающих иммуносупрессивную терапию (например, после трансплантации органа), субъектов, пораженных синдромом иммунодефицита человека (HIV) или синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS), субъектов с формами анемии, которые истощают или разрушают лейкоциты, субъектов, получающих лучевую или химиотерапию, или субъектов, пораженных воспалительным нарушением. Кроме того, повышенному риску подвержены субъекты очень молодого (например, 5 лет или младше) или пожилого возраста (например, 65 лет или старше). Кроме того, субъект может подвергаться риску заражения вирусной

инфекцией вследствие близости к вспышке заболевания, например, субъект проживает в городе с высокой плотностью населения или в непосредственной близости к субъектам, у которых имеются подтвержденные или предполагаемые вирусные инфекции, или выбора места работы, например, работник больницы, фармацевтический исследователь, путешественник в инфицированную область или пассажир, часто совершающий полеты.

[000167] «Лечить» или «осуществлять лечение» означает введение антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), субъекту, имеющему один или более признаков или симптомов заболевания или инфекции, например, вирусной инфекции, при которых антигенсвязывающий белок эффективен при введении субъекту в эффективном или терапевтически эффективном количестве или дозе (как рассмотрено в данном документе).

[000168] Настоящее изобретение также охватывает профилактическое введение антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), субъекту, который подвергается риску заражения вирусной инфекцией, в целях предупреждения такого инфицирования. Было доказано, что пассивная иммунопрофилактика с применением антител является эффективной стратегией для предупреждения вирусной инфекции у субъекта. См., например, Berry *et al.*, Passive broad-spectrum influenza immunoprophylaxis. *Influenza Res Treat.* 2014; 2014:267594. Epub 2014 Sep 22; и Jianqiang *et al.*, Passive immune neutralization strategies for prevention and control of influenza A infections, *Immunotherapy.* 2012 February; 4(2): 175-186; Prabhu *et al.*, *Antivir Ther.* 2009;14(7):911-21, Prophylactic and therapeutic efficacy of a chimeric monoclonal antibody specific for H5 hemagglutinin against lethal H5N1 influenza. «Предупредить» или «осуществлять предупреждение» означает введение антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), субъекту, для подавления проявления заболевания или инфекции (например, вирусной инфекции) в организме субъекта, при которых антигенсвязывающий белок эффективен при введении субъекту в эффективном или терапевтически эффективном количестве или дозе (как рассмотрено в данном документе). Используемый в данном документе термин профилактика может представлять собой доконтактную профилактику (например, введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, индивидууму до контакта с вирусом SARS-CoV-2) или постконтактную профилактику (например, введение антитела или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, индивидууму до контакта с вирусом SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления постконтактная профилактика может предупреждать один или более симптомов COVID-19, несмотря на инфицирование SARS-CoV-2.

[000169] В одном варианте осуществления настоящего изобретения признаком или симптомом вирусной инфекции у субъекта является выживание или пролиферация вируса

в организме субъекта, например, как определено посредством анализа титра вируса (например, размножение коронавируса в оплодотворенных куриных яйцах или анализ шиповидного белка коронавируса). В данном документе рассмотрены другие признаки и симптомы вирусной инфекции.

[000170] Как отмечено выше, в некоторых вариантах осуществления субъектом может быть животное, отличное от человека, и антигенсвязывающие белки (например, антитела и антигенсвязывающие фрагменты), рассмотренные в данном документе, можно применять в ветеринарном контексте для лечения и/или предупреждения заболевания у животных, отличных от человека (например, кошек, собак, свиней, коров, лошадей, коз, кроликов, овец и т. п.).

[000171] В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции (например, коронавирусной инфекции) или индуцирования регрессии, или устранения, или подавления прогрессирующего по меньшей мере одного признака или симптома вирусной инфекции, такого как:

лихорадка или чувство озноба/озноб;

кашель;

боль в горле;

насморк или заложенный нос;

чихание;

боли в мышцах или теле;

головная боль;

утомляемость (усталость);

рвота;

диарея;

инфекция респираторного тракта;

дискомфорт в груди;

одышка;

бронхит и/или

пневмония,

признак или симптом которой является вторичным по отношению к вирусной инфекции, у субъекта, нуждающегося в этом (например, у человека), посредством введения субъекту терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S (например, из таблицы 4), например, посредством инъекции белка в организм субъекта.

### **Комбинации и фармацевтические композиции**

[000172] Для получения фармацевтических композиций на основе антигенсвязывающих белков, связывающих CoV-S, например, антител и их антигенсвязывающих фрагментов (например, из таблицы 4), антигенсвязывающий белок смешивают с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences и U.S. Pharmacopoeia: National



Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984); Hardman, *et al.* (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция является стерильной. Такие композиции являются частью настоящего изобретения.

[000173] Объем настоящего изобретения включает высушенные, например, лиофилизированные композиции, содержащие антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, из таблицы 4), или фармацевтическую композицию на их основе, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель, но по сути не содержит воду.

[000174] В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство, которое вводят субъекту в сочетании с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом (например, из таблицы 4), раскрытым в данном документе, вводят субъекту в соответствии с Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57<sup>th</sup> edition (Nov. 1, 2002)).

[000175] Способ введения может варьироваться. Пути введения включают пероральный, ректальный, трансмукозальный, кишечный, парентеральный; внутримышечный, подкожный, внутривенный, интрамедуллярный, интратекальный, прямой интравентрикулярный, внутривенный, интраперитонеальный, интраназальный, внутриглазной, ингаляционный, инсуффляционный, местный, кожный, трансдермальный или внутриартериальный.

[000176] В настоящем изобретении предусмотрены способы введения антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (например, из таблицы 4), включающие введение белка в организм субъекта. Например, способ включает прокалывание тела субъекта иглой шприца и введение путем инъекции антигенсвязывающего белка в организм субъекта, например, в вену, артерию, опухоль, мышечную ткань или подкожную жировую ткань субъекта.

[000177] В настоящем изобретении предусмотрена емкость (например, пластиковый или стеклянный флакон, например, с крышкой или хроматографической колонкой, иглой с осевым отверстием или цилиндром шприца), содержащая любой из антигенсвязывающих белков, связывающих CoV-S, например, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты (например, из таблицы 4), полипептиды (например, НС, LC, V<sub>H</sub> или V<sub>L</sub> из таблицы 4) или полинуклеотиды (например, из таблицы 5), или векторы,

представленные в данном документе, или фармацевтическую композицию на их основе, содержащую фармацевтически приемлемый носитель.

[000178] В одном варианте осуществления настоящего изобретения антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), вводят в сочетании с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Дополнительное терапевтическое средство включает без ограничения противовоспалительное средство, противомаларийное средство, второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают TMPRSS2, и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с CoV-S (например, антитело, описанное в данном документе, или описанное в патенте США № 10787501, который настоящим специально включен посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления противомаларийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство представляет собой антитело, такое как сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в данном документе, например, из таблицы 4. В некоторых случаях антитело, которое связывается с CoV-S, представляет собой казирививамаб или имдевимаб. В определенных вариантах осуществления один, два, три, четыре или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов из таблицы 4 можно вводить в комбинации (например, одновременно или последовательно). В частности, комбинации антител можно выбирать так, чтобы антитела не вступали в перекрестную конкуренцию, как описано в примере 7. В некоторых вариантах осуществления mAb14256 вводят в комбинации с mAb14315. В некоторых вариантах осуществления mAb15151 вводят в комбинации с mAb14315. В некоторых вариантах осуществления антитело (например, одно антитело или два антитела) по настоящему изобретению можно комбинировать с антителом (например, одним антителом или двумя антителами), описанным в патенте США 10787501 («патент '501»). В определенных вариантах осуществления mAb10987 из патента '501 вводят в комбинации с mAb14256 и/или mAb15151 по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления mAb10933 и mAb10987 из патента '501 вводят в комбинации с mAb14256 по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления mAb10985 и mAb10987 из патента '501 вводят в комбинации с mAb15151 по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления mAb10985 из патента '501 вводят в комбинации с mAb14315 и/или mAb15151 по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления mAb15160 по настоящему изобретению вводят в комбинации с mAb10987 из патента '501. В определенных вариантах осуществления mAb15160 по настоящему изобретению вводят в комбинации с mAb10985 из патента '501. В определенных вариантах осуществления mAb15160 по настоящему изобретению вводят в комбинации с

mAb10985 и mAb10987 из патента '501. В определенных вариантах осуществления mAb15160 по настоящему изобретению вводят в комбинации с любым одним, двумя или тремя из mAb14256, mAb14315 и mAb15151, необязательно дополнительно вводят с mAb10987 и/или mAb10985. В определенных вариантах осуществления любое из одного, двух, трех, четырех mAb14256, mAb14315, mAb15151 и mAb15160 вводят в комбинации с i) mAb10933, ii) mAb10987 или iii) mAb10933 и mAb10987. В определенных вариантах осуществления любую комбинацию из одного, двух, трех, четырех, пяти, шести или семи mAb10933, mAb10987, mAb10985, mAb14256, mAb1435, mAb15151 и mAb15160 вводят в комбинации. В определенных вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, выбранные из mAb10987, mAb14284, mAb14315 и mAb17090, комбинируют с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, выбранными из mAb10933, mAb14256, mAb15160 и mAb15160\_2. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb10987 и mAb10933. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb10987 и mAb14256. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb10987 и mAb15160. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb10987 и mAb15160\_2. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14284 и mAb10933. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14284 и mAb14256. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14284 и mAb15160. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14284 и mAb15160\_2. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14315 и mAb10933. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14315 и mAb14256. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14315 и mAb15160. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb14315 и mAb15160\_2. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb17090 и mAb10933. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb17090 и mAb14256. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb17090 и mAb15160. В определенных вариантах осуществления комбинация содержит mAb17090 и mAb15160\_2. В любой из комбинаций, рассмотренных выше или в данном документе, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут определяться CDR, содержащимися в пределах последовательностей HCVR и LCVR, идентифицированных в таблице 4, последовательностями CDR тяжелой и легкой цепей, идентифицированными в таблице 4, последовательностями HCVR и LCVR, идентифицированными в таблице 4, или полноразмерными последовательностями тяжелой и легкой цепей, идентифицированными в таблице 4, и каждая из этих конкретных комбинаций включена в объем настоящего изобретения. Некоторые иллюстративные комбинации двух антител показаны ниже. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое специфически связывает TMPRSS2, представляет собой H1H7017N, как описано в международной публикации патента № WO/2019/147831.

**Таблица 2. Иллюстративные комбинации двух антител**

mAb/№ комбинации	mAb 1093 3	mAb 1098 5	mAb 10987	mAb 14256	mAb 14315	mAb 15151	mAb 1428 4	mAb 1709 0	mAb 1516 0	mAb 1516 0_2
mAb10933	X	1	2	3	4	5	6	7	8	9
mAb10985	10	X	11	12	13	14	15	16	17	18
mAb10987	19	20	X	21	22	23	24	25	26	27
mAb14256	28	29	30	X	31	32	33	34	35	36
mAb14315	37	38	39	40	X	41	42	43	44	45
mAb15151	46	47	48	49	50	X	51	52	53	54
mAb14284	55	56	57	58	59	60	X	61	62	63
mAb17090	64	65	66	67	68	69	70	X	71	72
mAb15160	73	74	75	76	77	78	79	80	X	81
mAb15160_2	82	83	84	85	86	87	88	89	90	X

Таблица 3. Иллюстративные последовательности из патента США 10787501

Обозначение антитела	Составная часть	Последовательность	SEQ ID NO
<b>mAb10933</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYITYSGSTIYYADS VKGRFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDRGTTMVPFDYWGQGTLVTVSS	1010
	HCDR1	GFTFSDYY	1012
	HCDR2	ITYSGSTI	1014
	HCDR3	ARDRGTTMVPFDY	1016
	LCVR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYL NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLETGVPSRFGSGS GSGTDFFTISGLQPEDIATYYCQQYDNLPLTF GGGTKVEIK	1018
	LCDR1	QDITNY	1020
	LCDR2	AAS	1022
	LCDR3	QQYDNLPLT	1024
	HC	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYITYSGSTIYYADS VKGRFTISRDNKSSLYLQMNSLRAEDTAVY	1026

	<p>YCARDRGTTMVPFDYWGQGLVTVSSASTK  GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP  VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKKVEP  KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG  VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD  WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS  DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY  SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  QKSLSLSPGK</p>	
LC	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYL  NWYQQKPGKAPKLLIYAASNLETGVPSRFSGS  GSGTDFTFITISGLQPEDIATYYCQYDNLPLTF  GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS  VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE  SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA  CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	1028
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC  TTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC  TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTG  ACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC  CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACA  TACTTATAGTGGTAGTACCATATACTACGC  AGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC  CAGGGACAACGCCAAGAGCTCACTGTATCT  GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC  GGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGCGG  TACA ACTATGGTCCCCTTTGACTACTGGGGC  CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA</p>	1009
HCDR1	GGATTCACCTTCAGTGACTACTAC	1011
HCDR2	ATTA CTTATAGTGGTAGTACCATA	1013
HCDR3	GCGAGAGATCGCGGTACA ACTATGGTCCCC	1015

	TTGACTAC	
LCVR	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC TGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA TCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCA ACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGCTG CATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAA GGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATT TTACTTTACCATCAGCGGCCTGCAGCCTGA AGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTAT GATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA	1017
LCDR1	CAGGACATTACCAACTAT	1019
LCDR2	GCTGCATCC	1021
LCDR3	CAACAGTATGATAATCTCCCTCTCACT	1023
HC	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTG ACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACA TTACTTATAGTGGTAGTACCATATACTACGC AGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGGGACAACGCCAAGAGCTCACTGTATCT GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGCGG TACA ACTATGGTCCCCTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC ACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT	1025

		<p>GCAACGTGAATCACAAAGCCCAGCAACACCA  AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT  GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCC  CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAG  TCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACAC  CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA  TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC  CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC  GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG  CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC  CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC  AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT  GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC  CCATCGAGAAAACCATCTCC  AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  GGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGA  GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG  CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC  GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG  GAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG  CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA  GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC  AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC  AGAAGTCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG  A</p>	
LC		<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC  TGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCA  TCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCA  ACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG  GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGCTG  CATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAA  GGTTCAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATT  TTACTTTCACCATCAGCGGCCTGCAGCCTGA  AGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTAT</p>	1027

		GATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTTAG	
<b>mAb10987</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSN YAMYWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRTE DYTA VYYCASGSDYGDYLLVYWGQGLVTVSS	1030
	HCDR1	GFTFSNYA	1032
	HCDR2	ISYDGSNK	1034
	HCDR3	ASGSDYGDYLLVY	1036
	LCVR	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVS NRF SGSKSGNTASLTISGLQSEDEADYYCNSL TSSIS TWVFGGGTKLTVL	1038
	LCDR1	SSDVGGYNY	1040
	LCDR2	DVS	1042
	LCDR3	NSLTSISTWV	1044
	HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSN YAMYWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRTE DYTA VYYCASGSDYGDYLLVYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS	1046



	SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	
LC	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMYDVKRPSGVSNR SGSKSGNTASLTISGLQSEDEADYYCNSLTSIS TWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK AGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1048
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC GTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTA ACTATGCTATGTA CTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGC AGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT GCAAATGAACAGCCTGAGAACTGAGGACAC GGCTGTGTATTACTGTGCGAGTGGCTCCGAC TACGGTGACTACTTATTGGTTTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	1029
HCDR1	GGATTCACCTTCAGTAACTATGCT	1031
HCDR2	ATATCATATGATGGAAGTAATAAA	1033
HCDR3	GCGAGTGGCTCCGACTACGGTGACTACTTA TTGGTTTAC	1035
LCVR	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT	1037

	<p>CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTC  CTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGG  TTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACAC  CCAGGCAAAGCCCCCAAACATCATGATTTAT  GATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCT  AATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACA  CGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGTC  TGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTC  TTTGACAAGCATCAGCACTTGGGTGTTCCGGC  GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA</p>	
LCDR1	AGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTAT	1039
LCDR2	GATGTCAGT	1041
LCDR3	AACTCTTTGACAAGCATCAGCACTTGGGTG	1043
HC	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC  GTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC  TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTA  ACTATGCTATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCC  AGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT  ATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGC  AGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC  CAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT  GCAAATGAACAGCCTGAGAACTGAGGACAC  GGCTGTGTATTACTGTGCGAGTGGCTCCGAC  TACGGTGACTACTTATTGGTTTACTGGGGCC  AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTC  CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGC  ACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC  AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA  CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAA  CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC  CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC  TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT  CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT  GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA  AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT</p>	1045

		<p>GTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCC  CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAG  TCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACAC  CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA  TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC  CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC  GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG  CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC  CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC  AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT  GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC  CCATCGAGAAAACCATCTCC  AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA  GGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGA  GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG  CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC  GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG  GAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG  CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA  GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC  AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA  TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC  AGAAGTCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG  A</p>	
LC		<p>CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGT  CTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTC  CTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGG  TTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACAC  CCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTAT  GATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCT  AATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACA  CGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGTC  TGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTC  TTTGACAAGCATCAGCACTTGGGTGTTCCGGC  GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGCCAG</p>	1047

		CCCAAGGCCGCCCCCTCCGTGACCCTGTTCC CCCCCTCCTCCGAGGAGCTGCAGGCCAACA AGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCTCCGACTT CTACCCCGGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAA GGCCGACTCCTCCCCCGTGAAGGCCGGCGT GGAGACCACCACCCCTCCAAGCAGTCCAA CAACAAGTACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCC CTGACCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACCGG TCCTACTCCTGCCAGGTGACCCACGAGGGC TCCACCGTGGAGAAGACCGTGGCCCCCACC GAGTGCTCCTGA	
<b>mAb10985</b>	<b>Аминокислоты</b>		
	HCVR	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGSIGYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMSSLRAEDTALY YCAKDGERWDSVVVPSARNGMDVWGQGTT VTVSS	1050
	HCDR1	GFTFDDYA	1052
	HCDR2	ISWNRGSI	1054
	HCDR3	AKDGERWDSVVVPSARNGMDV	1056
	LCVR	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGY DVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSS LSGSYVFGTGTKVTVL	1058
	LCDR1	SSNIGAGYD	1060
	LCDR2	GNS	1062
	LCDR3	QSYDSSLSGSYV	1064
	HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY AMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNRGSIGYAD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMSSLRAEDTALY YCAKDGERWDSVVVPSARNGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT	1066

	KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
LC	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLGSYVFGTGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1068
<b>Нуклеиновые кислоты</b>		
HCVR	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAATAGGGGTAGCATAGGCTATGCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGCGCAAAGATGGCGAGAGATGGGATAGTGTAGTAGTACCATCTGTAGGAACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	1049
HCDR1	GGATTACCTTTGATGATTATGCC	1051
HCDR2	ATTAGTTGGAATAGGGGTAGCATA	1053
HCDR3	GCAAAGATGGCGAGAGATGGGATAGTGTAGTAGTACCATCTGTAGGAACGGTATGGACGTC	1055

	LCVR	<p>CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGT  CTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCT  CCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGG  CAGGTTATGATGTACATTGGTACCAGCAGC  TTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTA  TGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCC  TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC  TCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGG  CTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGT  CCTATGACAGCAGCCTGAGTGGCTCTTATGT  CTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCT  A</p>	1057
	LCDR1	AGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGAT	1059
	LCDR2	GGTAACAGC	1061
	LCDR3	<p>CAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGCTCTT  ATGTC</p>	1063
	HC	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC  TTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCT  CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGA  TTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCC  AGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTAT  TAGTTGGAATAGGGGTAGCATAGGCTATGC  GGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC  CAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCT  GCAAATGAGCAGTCTGAGAGCTGAGGACAC  GGCCTTGTATTACTGCGCAAAGATGGCGA  GAGATGGGATAGTGTAGTAGTACCATCTGC  TAGGAACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGG  GACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACC  AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT  CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG  CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC  CGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGG  CGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC  GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC</p>	1065

		<p>CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC  AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC  GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG  GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC  AAAAC TCACACATGCCACCGTGCCCAGCA  CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC  TCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCAT  GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT  GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA  GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT  GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG  GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGT  GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA  CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA  GGTCTCCAACAAAGCCCTCCA  GCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC  AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC  ACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC  AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC  AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG  GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA  CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA  CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAG  CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG  GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG  AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGT  CCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA</p>	
LC		<p>CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGT  CTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCT  CCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGG  CAGGTTATGATGTACATTGGTACCAGCAGC  TTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTA  TGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCC  TGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC  TCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGG</p>	1067

		CTGAGGATGAGGCTGATTATTA CTGCCAGT CCTATGACAGCAGCCTGAGTGGCTCTTATGT CTTCGGA ACTGGGACCAAGGTCACCGTCCT AGGCCAGCCCAAGGCCGCCCCCTCCGTGAC CCTGTTCCCCCCTCCTCCGAGGAGCTGCAG GCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATC TCCGACTTCTACCCCGGCGCCGTGACCGTGG CCTGGAAGGCCGACTCCTCCCCCGTGAAGG CCGGCGTGGAGACCACCACCCCTCCAAGC AGTCCAACAACAAGTACGCCGCCTCCTCCT ACCTGTCCCTGACCCCGAGCAGTGGAAAGT CCCACCGGTCCTACTCCTGCCAGGTGACCCA CGAGGGCTCCACCGTGGAGAAGACCGTGGC CCCCACCGAGTGCTCCTGA	
--	--	---	--

[000179] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S (например, антитела к SARS-CoV-2-S или их антигенсвязывающие фрагменты), от разных доноров-людей могут быть объединены. Настоящее изобретение включает композицию, содержащую два (или более) антитела к SARS-CoV-2-S или антигенсвязывающих фрагмента, содержащие вариабельные домены от субъектов-людей, где два (или более) антитела или антигенсвязывающих фрагмента получены от разных субъектов (например, двух разных субъектов-людей). Вариабельные области антитела, полученные из В-клеток человека, рассмотрены, например, в примерах 1 и 2 (таблица 6), в которых описано, что вариабельные домены, клонированные из таких В-клеток, комбинируют с константной областью, полученной не из этих В-клеток, для получения гибридных антител.

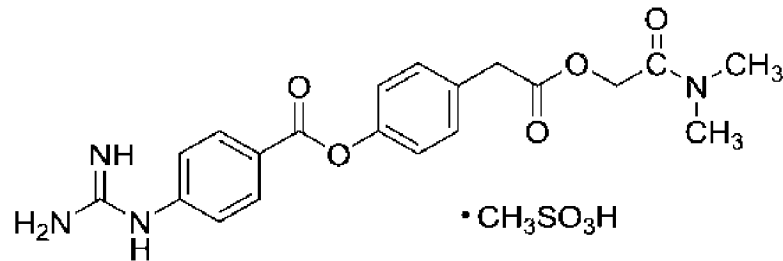
[000180] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противовирусное лекарственное средство и/или вакцину. Используемый в данном документе термин «противовирусное лекарственное средство» относится к любому лекарственному средству для лечения инфекций или средству терапии, применяемым для лечения, предупреждения или снижения интенсивности проявления вирусной инфекции у субъекта. Термин «противовирусное лекарственное средство» включает без ограничения катионное стероидное противомикробное средство, лейпептин, апротинин, рибавирин или интерферон-альфа2b. Способы лечения или предупреждения вирусной (например, коронавирусной) инфекции у субъекта, нуждающегося в указанном лечении или предупреждении, посредством введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента из таблицы 4 в сочетании с дополнительным терапевтическим средством являются частью настоящего изобретения.

[000181] Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения

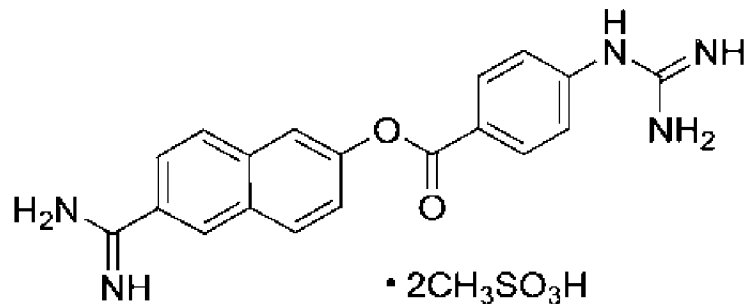


дополнительное терапевтическое средство представляет собой вакцину, например, вакцину против коронавируса. В одном варианте осуществления настоящего изобретения вакцина представляет собой инактивированную/убитую вирусную вакцину, живую аттенуированную вирусную вакцину или вирусную субъединичную вакцину.

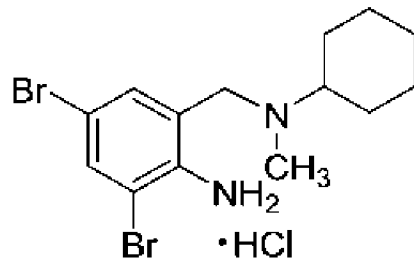
[000182] Например, в одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство представляет собой:



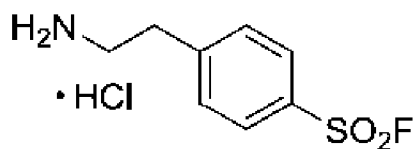
(мезилат камостата);



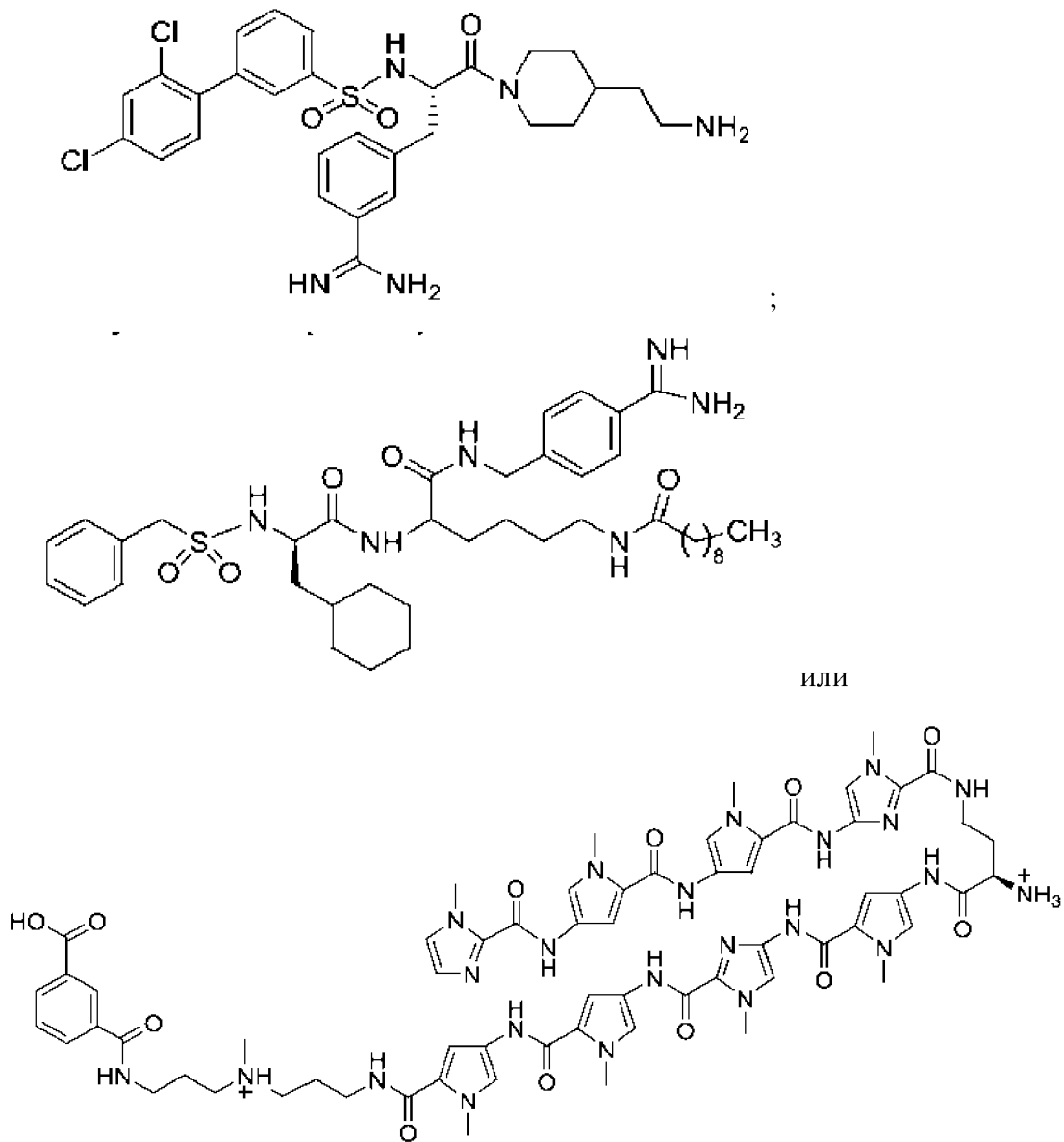
(мезилат нафамостата);



(гидрохлорид бромгексина (ВНН));



(гидрохлорид 4-(2-аминометил)бензолсульфонилфторида (AEBSF));



(полиамид). См. Shen *et al.* Biochimie 142: 1-10 (2017).

[000183] В одном варианте осуществления настоящего изобретения противовирусное лекарственное средство представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с коронавирусом, например, SARS-CoV-2, SARS-CoV или MERS-CoV. Иллюстративные антитела к CoV-S включают без ограничения H4sH15188P; H1H15188P; H1H15211P; H1H15177P; H4sH15211P; H1H15260P2; H1H15259P2; H1H15203P; H4sH15260P2; H4sH15231P2; H1H15237P2; H1H15208P; H1H15228P2; H1H15233P2; H1H15264P2; H1H15231P2; H1H15253P2; H1H15215P и H1H15249P2, которые представлены в публикации международной заявки на патент № WO/2015/179535, или их антигенсвязывающий фрагмент, например, где антитело или фрагмент содержат легкую цепь иммуноглобулина, которая содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3 (например, ее  $V_L$  или легкую цепь); и тяжелую цепь, которая содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3 (например, ее  $V_H$  или тяжелую цепь) любого из вышеуказанных антител к CoV-S.

[000184] В определенном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительное терапевтическое средство не представляет собой апротинин, лейпептин, катионное стероидное противомикробное средство, вакцину против гриппа (например, убитую, живую, аттенуированную цельновирусную или субъединичную вакцину) или антитело к вирусу гриппа (например, антитело к гемагглютинину).

[000185] Термин «в сочетании с» указывает на то, что компоненты, антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению, наряду с другим средством могут быть составлены в одну композицию, например, для одновременной доставки, или составлены отдельно в двух или более композициях (например, набор). Каждый компонент можно вводить субъекту в момент времени, отличающийся от времени введения другого компонента; например, каждое введение можно осуществлять не одновременно (например, отдельно или последовательно) с интервалами в течение заданного периода времени. Кроме того, отдельные компоненты можно вводить субъекту одним и тем же или разными путями (например, где антитело к CoV-S или его антигенсвязывающий фрагмент).

### **Наборы**

[000186] Дополнительно предусмотрены наборы, содержащие один или более компонентов, которые включают без ограничения антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или антигенсвязывающий фрагмент, рассмотренные в данном документе (например, из таблицы 4), в сочетании с одним или более дополнительными компонентами, включая без ограничения дополнительное терапевтическое средство, рассмотренное в данном документе. Антигенсвязывающий белок и/или дополнительное терапевтическое средство могут быть составлены в фармацевтическую композицию в виде одной композиции или отдельно в виде двух или более композиций, например, с фармацевтически приемлемым носителем.

[000187] В одном варианте осуществления настоящего изобретения набор содержит антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), или фармацевтическую композицию на их основе в одном контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе) и дополнительное терапевтическое средство в другом контейнере (например, в стерильном стеклянном или пластиковом флаконе).

[000188] В другом варианте осуществления набор содержит комбинацию по настоящему изобретению, содержащую антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), или фармацевтическую композицию на их основе в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, составленными вместе, необязательно в фармацевтической композиции, в одном общем контейнере.

[000189] Если набор содержит фармацевтическую композицию для парентерального введения субъекту, то набор может содержать устройство (например, устройство для инъекций) для осуществления такого введения. Например, набор может содержать одну или более игл для подкожных инъекций или другие устройства для инъекций, как рассмотрено выше, содержащие антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению (например, из таблицы 4).

[000190] Набор может содержать листок-вкладыш в упаковке, содержащий информацию относительно фармацевтических композиций и лекарственных форм в наборе. Обычно такая информация помогает пациентам и врачам эффективно и безопасно применять содержащиеся там фармацевтические композиции и лекарственные формы. Например, следующая информация, касающаяся комбинации по настоящему изобретению, может предоставляться во вкладыше: фармакокинетические параметры, фармакодинамические параметры, клинические исследования, параметры эффективности, показания к применению, противопоказания, предупреждения, меры предосторожности, побочные реакции, передозировка, надлежащая дозировка и введение, форма выпуска, надлежащие условия хранения, ссылки, информация о производителе/распространителе и патентная информация.

#### **Пути применения антител в диагностике**

[000191] Антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S, например, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению (например, из таблицы 4), можно применять для выявления и/или измерения уровня CoV-S в образце. Иллюстративные анализы в отношении CoV-S могут включать, например, приведение образца в контакт с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S, по настоящему изобретению, где антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, помечен выявляемой меткой или репортерной молекулой или используется в качестве захватывающего лиганда для селективного выделения CoV-S из образцов. Присутствие антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, в комплексе с CoV-S указывает на присутствие CoV-S в образце. В качестве альтернативы немеченое антитело к CoV-S можно применять в комбинации со вторичным антителом, которое само является меченым для выявления. Выявляемая метка или репортерная молекула может представлять собой радиоактивный изотоп, такой как  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$  или  $^{125}\text{I}$ ; флуоресцентный или хемилюминесцентный фрагмент, такой как флуоресцеинизотиоцианат или родамин; или фермент, такой как щелочная фосфатаза,  $\beta$ -галактозидаза, пероксидаза хрена или люцифераза. Конкретные иллюстративные анализы, которые можно использовать для выявления или измерения уровня CoV-S в образце, включают анализы нейтрализации, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммуноанализ (RIA) и сортировку флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Таким образом, настоящее изобретение включает способ выявления присутствия полипептида шиповидного белка в образце, включающий приведение образца в контакт с антигенсвязывающим белком,

связывающим CoV-S, и выявление присутствия CoV-S/антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, где присутствие комплекса указывает на присутствие CoV-S.

[000192] Антигенсвязывающий белок, связывающий CoV-S, по настоящему изобретению (например, из таблицы 4) можно применять в процедуре вестерн-блоттинга или иммуноблоттинга белков для выявления присутствия CoV-S или его фрагмента в образце. Такая процедура является частью настоящего изобретения и включает стадии, например:

обеспечение мембраны или другого твердого субстрата, содержащего образец для тестирования в отношении присутствия CoV-S, например, необязательно включая стадию переноса белков из образца для тестирования в отношении присутствия CoV-S (например, после электрофоретического разделения белков в образце посредством PAGE или SDS-PAGE) на мембрану или другой твердый субстрат с использованием способа, известного из уровня техники (например, полусухого блоттинга или блоттинга с применением резервуара); и приведение мембраны или другого твердого субстрата, подлежащего тестированию в отношении присутствия CoV-S или его фрагмента, в контакт с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S, по настоящему изобретению.

[000193] Такая мембрана может иметь форму, например, мембраны на основе нитроцеллюлозы или винила (например, поливинилиденфторида (PVDF)), на которую были перенесены белки для тестирования в отношении присутствия CoV-S в геле для PAGE в неденатурирующих условиях (электрофорез в полиакриламидном геле) или геле для SDS-PAGE (электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия) (например, после электрофоретического разделения в геле). Перед приведением мембраны в контакт с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S, мембрану необязательно блокируют, например, с помощью обезжиренного сухого молока или т. п., с целью связывания неспецифических сайтов связывания белка на мембране.

(2) Промывание мембраны один или более раз для удаления несвязанного антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S, и других несвязанных веществ; и

(3) выявление связанного антигенсвязывающего белка, связывающего CoV-S.

[000194] Выявление связанного антигенсвязывающего белка указывает на то, что белок CoV-S присутствует на мембране или субстрате и в образце. Выявление связанного антигенсвязывающего белка можно осуществлять посредством связывания антигенсвязывающего белка со вторичным антителом (антителом к иммуноглобулину), которое помечено выявляемой меткой, и затем посредством выявления присутствия метки вторичного антитела.

[000195] Антигенсвязывающие белки, связывающие CoV-S (например, антитела и антигенсвязывающие фрагменты (например, из таблицы 4)), раскрытые в данном документе, также можно применять для иммуногистохимического анализа. Такой способ является частью настоящего изобретения и включает стадии, например:

приведение ткани, подлежащей тестированию в отношении присутствия белка CoV-S, в контакт с антигенсвязывающим белком, связывающим CoV-S, по настоящему

изобретению; и

выявление антигенсвязывающего белка на ткани или в ней.

[000196] Если сам антигенсвязывающий белок помечен выявляемой меткой, его можно выявить напрямую. В качестве альтернативы антигенсвязывающий белок можно связать со вторичным антителом, меченным выявляемой меткой, где метка затем выявляется.

### **ПРИМЕРЫ**

[000197] Следующие примеры представлены для того, чтобы обеспечить средних специалистов в данной области полным раскрытием и описанием того, как осуществлять и применять способы и композиции по настоящему изобретению, и не подразумеваются как ограничивающие объем того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности по отношению к используемым числам (например, количествам, температуре и т. п.), однако необходимо учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, то части являются частями по весу, молекулярная масса является средней молекулярной массой, температура представлена в градусах Цельсия, комнатная температура составляет приблизительно 25°C, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

#### **Пример 1. Получение человеческих антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-S)**

[000198] Человеческие антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-S) получали с использованием мыши VELOCIMMUNE<sup>®</sup>, содержащей ДНК, кодирующую переменные области тяжелой цепи и легкой каппа-цепи человеческого иммуноглобулина или переменные области тяжелой цепи и легкой лямбда-цепи человеческого иммуноглобулина. Каждую мышь иммунизировали с помощью вектора, экспрессирующего рецепторсвязывающий домен (RBD) SARS-CoV-2-S (аминокислоты 1-1273 под номером доступа NCBI (MN908947.3), SEQ ID NO: 1008), с последующим введением бустера, содержащего вектор SARS-CoV-2-S или белок SARS-CoV-2-S. Мониторинг иммунного ответа с образованием антител осуществляли посредством SARS-CoV-2-S-специфического иммуноанализа. Антитела к SARS-CoV-2-S выделяли непосредственно из антигенположительных В-клеток мыши без слияния с клетками миеломы, как описано в патенте США 7582298, который специально включен в данный документ посредством ссылки во всей его полноте. С применением данного способа получали полностью человеческие антитела к SARS-CoV-2-S (т. е. антитела, обладающие человеческими переменными доменами и человеческими константными доменами).

[000199] Также из образцов крови человека выделяли переменные области антител. Цельную кровь получали от пациентов через 6-8 недель после лабораторно подтвержденного положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и симптоматического заболевания COVID-19. Эритроциты лизировали с применением лизирующего буфера на основе хлорида аммония (Life Technologies) и В-клетки

обогащали путем отрицательного отбора. Отдельные В-клетки, которые связывали шиповидный белок SARS-CoV-2, выделяли посредством сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Выделенные В-клетки высевали в однолуночные планшеты и смешивали с ПЦР-праймерами, специфическими в отношении переменных областей легкой и тяжелой цепей антитела. cDNA для каждой отдельной В-клетки синтезировали посредством реакции с обратной транскриптазой (RT). Затем каждый полученный продукт RT разделяли и переносили в две соответствующие лунки для последующих ПЦР-анализов в отношении тяжелой и легкой цепей антитела. Один набор полученных продуктов RT сначала амплифицировали посредством ПЦР с применением 5'-вырожденного праймера, специфического в отношении лидерной последовательности переменной области тяжелой цепи антитела, или 5'-вырожденного праймера, специфического в отношении лидерной последовательности переменной области легкой цепи антитела, и 3'-праймера, специфического в отношении константной области антитела, с образованием ампликона. Затем ампликоны снова амплифицировали посредством ПЦР с применением 5'-вырожденного праймера, специфического в отношении каркасной области 1 переменной области тяжелой цепи антитела, или 5'-вырожденного праймера, специфического в отношении каркасной области 1 переменной области легкой цепи антитела, и 3'-праймера, специфического в отношении константной области антитела, с образованием ампликонов для клонирования. Полученные из тяжелой цепи и легкой цепи антитела продукты ПЦР клонировали в векторы экспрессии, содержащие константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи соответственно, с получением таким образом векторов экспрессии для гибридных антител. Векторами экспрессии, экспрессирующими полноразмерные пары тяжелой и легкой цепей, трансфицировали клетки СНО для получения белков, представляющих собой антитела, для тестирования.

[000200] Биологические свойства иллюстративных антител, полученных в соответствии со способами из данного примера, подробно описаны в представленных ниже примерах.

**Пример 2. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей**

[000201] В таблице 4 представлены идентификаторы аминокислотных последовательностей переменных областей и CDR тяжелой и легкой цепей, а также последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи иллюстративных антител к SARS-CoV-2-S. Соответствующие идентификаторы последовательностей нуклеиновой кислоты представлены в таблице 5.

**Таблица 4. Идентификаторы аминокислотных последовательностей**

SEQ ID NO										
mAb	HC VR	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCV R	LCD R1	LCD R2	LCD R3	HC	LC

mAb15163	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
mAb15164	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
mAb15165	42	44	26	47	49	51	34	36	54	56
mAb15166	58	60	62	64	66	51	68	36	70	72
mAb15167	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92
mAb15170	94	96	98	100	102	104	106	108	110	112
mAb14296	114	116	118	120	122	124	126	128	130	132
mAb14297	134	136	138	140	142	144	126	146	148	150
mAb14312	152	154	156	158	160	162	164	166	168	170
mAb14313	172	174	176	178	180	182	184	186	188	190
mAb14314	192	194	196	198	200	202	204	206	208	210
mAb14315	212	214	216	218	220	222	126	224	226	228
mAb14316	230	232	234	236	238	240	242	244	246	248
mAb15150	250	252	254	256	258	260	262	264	266	268
mAb15151	270	272	274	276	278	280	106	282	284	286
mAb15156	288	290	292	294	296	298	300	302	304	306
mAb15157	308	310	312	314	316	318	320	322	324	326
mAb15158	328	330	332	334	336	338	106	340	342	344
mAb15159	346	96	98	350	352	354	106	356	358	360
mAb15160	362	364	366	368	370	372	106	374	376	378
mAb15161	380	382	384	386	388	390	392	394	396	398
mAb15162	400	402	98	405	407	409	242	411	413	415
mAb14280	417	419	421	423	425	427	14	429	431	433
mAb14281	435	437	138	440	442	444	446	448	450	452
mAb14282	454	456	458	460	462	84	465	467	469	471
mAb14283	473	475	477	479	481	483	485	487	489	491
mAb14284	493	495	497	499	501	503	505	507	509	511
mAb14285	513	515	517	519	521	523	525	36	527	529
mAb14286	531	533	535	537	539	483	542	544	546	548
mAb14287	550	552	554	556	558	84	14	560	562	564
mAb14288	566	568	570	572	574	576	578	580	582	584
mAb14289	586	588	590	592	594	596	126	598	600	602
mAb14290	604	606	608	610	612	614	126	616	618	620
mAb14291	622	624	626	628	630	632	634	636	638	640



mAb14292	642	644	646	648	650	652	634	655	657	659
mAb14293	661	663	665	667	669	124	126	671	673	675
mAb14295	677	679	78	682	684	686	126	688	690	692
mAb13459	694	696	698	700	702	704	706	708	710	712
mAb14230	714	696	716	718	720	722	126	724	726	728
mAb14231	730	732	734	736	738	740	106	742	744	746
mAb14232	748	750	497	752	754	756	505	758	760	762
mAb14233	764	766	768	770	772	774	776	778	780	782
mAb14234	784	786	788	790	792	794	796	798	800	802
mAb14235	804	806	497	808	810	812	505	814	816	818
mAb14247	820	822	497	825	827	756	14	829	831	833
mAb14248	835	837	839	841	843	845	847	849	851	853
mAb14249	855	857	859	861	863	865	106	867	869	871
mAb14255	873	76	876	878	880	84	86	36	883	885
mAb14256	887	889	891	893	895	897	164	899	901	903
mAb14257	905	154	908	910	912	914	916	166	918	920
mAb14258	922	924	926	928	930	576	933	935	937	939
mAb14259	941	943	945	947	949	951	634	655	953	955
mAb14260	957	959	961	963	965	967	969	971	973	975
mAb13457	694	696	698	700	977	704	706	979	710	981
mAb13458	694	696	698	700	983	704	706	985	710	987
mAb14294	989	991	993	995	997	999	1001	1003	1005	1007
mAb17090	493	495	497	499	501	503	505	507	1075	511
mAb15160 _2	362	364	366	368	370	372	106	374	1077	378

Таблица 5. Идентификаторы последовательностей нуклеиновой кислоты

SEQ ID NO										
mAb	HCV R	HCD R1	HCD R2	HCD R3	LCV R	LCD R1	LCD R2	LCD R3	HC	LC
mAb1516 3	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19
mAb1516	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39

4										
mAb1516 5	41	43	45	46	48	50	33	52	53	55
mAb1516 6	57	59	61	63	65	50	67	52	69	71
mAb1516 7	73	75	77	79	81	83	85	87	89	91
mAb1517 0	93	95	97	99	101	103	105	107	109	111
mAb1429 6	113	115	117	119	121	123	125	127	129	131
mAb1429 7	133	135	137	139	141	143	125	145	147	149
mAb1431 2	151	153	155	157	159	161	163	165	167	169
mAb1431 3	171	173	175	177	179	181	183	185	187	189
mAb1431 4	191	193	195	197	199	201	203	205	207	209
mAb1431 5	211	213	215	217	219	221	125	223	225	227
mAb1431 6	229	231	233	235	237	239	241	243	245	247
mAb1515 0	249	251	253	255	257	259	261	263	265	267
mAb1515 1	269	271	273	275	277	279	105	281	283	285
mAb1515 6	287	289	291	293	295	297	299	301	303	305
mAb1515 7	307	309	311	313	315	317	319	321	323	325
mAb1515 8	327	329	331	333	335	337	105	339	341	343
mAb1515	345	347	348	349	351	353	105	355	357	359

9										
mAb1516 0	361	363	365	367	369	371	105	373	375	377
mAb1516 1	379	381	383	385	387	389	391	393	395	397
mAb1516 2	399	401	403	404	406	408	241	410	412	414
mAb1428 0	416	418	420	422	424	426	13	428	430	432
mAb1428 1	434	436	438	439	441	443	445	447	449	451
mAb1428 2	453	455	457	459	461	463	464	466	468	470
mAb1428 3	472	474	476	478	480	482	484	486	488	490
mAb1428 4	492	494	496	498	500	502	504	506	508	510
mAb1428 5	512	514	516	518	520	522	524	52	526	528
mAb1428 6	530	532	534	536	538	540	541	543	545	547
mAb1428 7	549	551	553	555	557	83	13	559	561	563
mAb1428 8	565	567	569	571	573	575	577	579	581	583
mAb1428 9	585	587	589	591	593	595	125	597	599	601
mAb1429 0	603	605	607	609	611	613	125	615	617	619
mAb1429 1	621	623	625	627	629	631	633	635	637	639
mAb1429 2	641	643	645	647	649	651	653	654	656	658
mAb1429	660	662	664	666	668	123	125	670	672	674

3										
mAb1429 5	676	678	680	681	683	685	125	687	689	691
mAb1345 9	693	695	697	699	701	703	705	707	709	711
mAb1423 0	713	695	715	717	719	721	125	723	725	727
mAb1423 1	729	731	733	735	737	739	105	741	743	745
mAb1423 2	747	749	496	751	753	755	504	757	759	761
mAb1423 3	763	765	767	769	771	773	775	777	779	781
mAb1423 4	783	785	787	789	791	793	795	797	799	801
mAb1423 5	803	805	496	807	809	811	504	813	815	817
mAb1424 7	819	821	823	824	826	755	13	828	830	832
mAb1424 8	834	836	838	840	842	844	846	848	850	852
mAb1424 9	854	856	858	860	862	864	105	866	868	870
mAb1425 5	872	874	875	877	879	83	85	881	882	884
mAb1425 6	886	888	890	892	894	896	163	898	900	902
mAb1425 7	904	906	907	909	911	913	915	165	917	919
mAb1425 8	921	923	925	927	929	931	932	934	936	938
mAb1425 9	940	942	944	946	948	950	633	654	952	954
mAb1426	956	958	960	962	964	966	968	970	972	974

0										
mAb1345 7	693	695	697	699	976	703	705	978	709	980
mAb1345 8	693	695	697	699	982	703	705	984	709	986
mAb1429 4	988	990	992	994	996	998	1000	1002	100 4	100 6
mAb1709 0	492	494	496	498	500	502	504	506	107 4	510
mAb1516 0_2	361	363	365	367	369	371	105	373	107 6	377

[000202] Антитела, раскрытые в данном документе, содержат полностью человеческие переменные области, однако могут содержать мышинные константные области (например, мышиный Fc IgG1 или мышиный Fc IgG2 (изотип а или b)) или человеческие константные области (например, человеческий Fc IgG1 или человеческий Fc IgG4). Специалисту в данной области техники будет понятно, что антитело с Fc конкретного изотипа можно превращать в антитело с Fc другого изотипа (например, антитело с мышиным Fc IgG1 можно превращать в антитело с человеческим IgG4 и т. п.), но в любом случае переменные домены (в том числе CDR), которые обозначены числовыми идентификаторами, показанными в таблицах 4 и 5, останутся такими же, и при этом ожидается, что свойства связывания будут идентичными или по сути сходными независимо от природы константного домена.

[000203] Как описано выше, антитела получали путем прямого выделения из антигенположительных В-клеток мыши VELOCIMMUNE® или получали из переменных областей, клонированных из антигенположительных В-клеток человека. Краткое описание этих источников показано в таблице 6.

**Таблица 6. Источники антитела/переменной области**

mAb	Источник
mAb13457	В-клетки мыши
mAb13458	В-клетки мыши
mAb13459	В-клетки мыши
mAb14230	В-клетки человека
mAb14231	В-клетки человека
mAb14232	В-клетки человека
mAb14233	В-клетки человека
mAb14234	В-клетки человека

mAb14235	В-клетки человека
mAb14247	В-клетки человека
mAb14248	В-клетки человека
mAb14249	В-клетки человека
mAb14255	В-клетки мыши
mAb14256	В-клетки мыши
mAb14257	В-клетки мыши
mAb14258	В-клетки мыши
mAb14259	В-клетки человека
mAb14260	В-клетки мыши
mAb14280	В-клетки человека
mAb14281	В-клетки человека
mAb14282	В-клетки человека
mAb14283	В-клетки человека
mAb14284	В-клетки человека
mAb14285	В-клетки человека
mAb14286	В-клетки человека
mAb14287	В-клетки человека
mAb14288	В-клетки человека
mAb14290	В-клетки человека
mAb14289	В-клетки человека
mAb14291	В-клетки человека
mAb14292	В-клетки человека
mAb14293	В-клетки человека
mAb14294	В-клетки человека
mAb14295	В-клетки человека
mAb14296	В-клетки человека
mAb14297	В-клетки человека
mAb14312	В-клетки мыши
mAb14313	В-клетки мыши
mAb14314	В-клетки мыши
mAb14315	В-клетки человека
mAb14316	В-клетки человека
mAb15156	В-клетки мыши

mAb15157	В-клетки мыши
mAb15158	В-клетки человека
mAb15159	В-клетки человека
mAb15160	В-клетки человека
mAb15161	В-клетки человека
mAb15162	В-клетки человека
mAb15163	В-клетки человека
mAb15164	В-клетки человека
mAb15165	В-клетки человека
mAb15166	В-клетки человека
mAb15167	В-клетки человека
mAb15170	В-клетки человека
mAb15150	В-клетки человека
mAb15151	В-клетки человека

**Пример 3. Кинетика связывания очищенных моноклональных антител к SARS-CoV-2-S, определенная посредством Biacore**

[000204] Константу равновесной диссоциации ( $K_D$ ) для разных реагентов RBD SARS-COV-2, связывающихся с очищенными моноклональными антителами (mAb) к SARS-COV-2 из клеток CHO $\alpha$ , определяли с применением биосенсора Biacore T200/Biacore 8K на основе поверхностного плазмонного резонанса в режиме реального времени. Все исследования связывания проводили в буфере для анализа, состоящем из 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA и 0,05% объем/объем поверхностно-активного вещества Tween-20 и характеризующемся pH 7,4 (HBS-ET), при 25°C и 37°C. Поверхность сенсорного чипа Biacore CM5 сначала дериватизировали путем связывания по аминокислотной группе с мышинным mAb, специфическим в отношении Fc человека (Regeneron, mAb2567), для захвата mAb к SARS-COV-2. Исследования связывания проводили на человеческом внеклеточном домене RBD SARS-COV-2, экспрессируемом с С-концевой тус-тус-гексагистидиновой меткой (RBD-mmH SARS-COV-2) (мономерный RBD) (SEQ ID NO: 1069), внеклеточном домене RBD SARS-COV-2, экспрессируемом с С-концевым мышинным Fc IgG2a (mFc RBD SARS-COV-2) (димерный RBD) (SEQ ID NO: 1070), и тримере, представляющем собой фолдон, эктодомена шиповидного белка SARS-CoV2, экспрессируемом с С-концевым тус-тус-гексагистидином (фолдон ECD шиповидного белка SARS-CoV2) (тримерный RBD). Применение этих реагентов позволило протестировать способность антител связывать мономерные, димерные и тримерные пептиды RBD соответственно.

[000205] Три концентрации, 50 нМ, 12,5 нМ и 3,12 нМ, RBD-mmH hSARS-COV-2, mFc RBD SARS-COV-2 и фолдона ECD шиповидного белка SARS-CoV2, полученные в

буфере HBS-ET для анализа, вводили в течение 1,5-3 минут с расходом 50 мкл/мин, при этом диссоциацию разных реагентов RBD SARS-COV-2, связанных с mAb, отслеживали в течение 5-8 минут в буфере HBS-EP для анализа. В конце каждого цикла поверхность с захваченными mAb к RBD SARS-COV-2 регенерировали с применением 12-секундного введения 20 mM фосфорной кислоты на поверхность с мышинными mAb, специфическими в отношении Fc человека. Скорость ассоциации ( $k_a$ ) и скорость диссоциации ( $k_d$ ) определяли путем аппроксимации сенсограмм связывания в режиме реального времени по модели связывания 1:1 с ограничением массопереноса с применением программного обеспечения ViaEvaluation v3.1 или Biacore Insight Evaluation v2.0 или программного обеспечения для аппроксимации кривой. Равновесную константу диссоциации связывания ( $K_D$ ) и значения периодов полудиссоциации ( $t_{1/2}$ ) рассчитывали исходя из кинетических скоростей следующим образом:

$$K_D (M) = \frac{k_d}{k_a}, \text{ и } t_{1/2} (\text{мин}) = \frac{\ln(2)}{60 \cdot k_d}$$

[000206] Параметры кинетики связывания для связывания различных mAb к SARS-COV-2 с мономерными, димерными и тримерными реагентами RBD SARS-COV-2 по настоящему изобретению при 25°C и 37°C показаны в таблицах 7-12 соответственно. Изотипический контроль, mAb1932, также применяли в качестве контроля.

**Таблица 7.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с мономерным RBD-mmH SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1069) при 25°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата mAb (RU)	Мономер RBD, связанный при 50 нМ (RU)	$k_a$ (1/M*с)	$k_d$ (1/с)	KD (M)	$t_{1/2}$ (мин)
mAb14312	468,6±4,6	190,8	1,53E+06	9,29E-04	6,06E-10	12,4
mAb14260	415,3±1,6	173,5	1,87E+06	1,38E-03	7,38E-10	8,4
mAb14284	731,1±1,2	236,5	6,66E+05	5,49E-04	8,24E-10	21,0
mAb14258	423,9±0,4	180,2	1,89E+06	1,61E-03	8,54E-10	7,2
mAb14294	408,7±2,0	138,3	6,00E+05	5,48E-04	9,14E-10	21,1
mAb14283	410,1±8,9	171,9	1,46E+06	1,58E-03	1,08E-09	7,3
mAb14235	340,0±4,0	117,1	7,89E+05	1,05E-03	1,33E-09	11,0
mAb14289	395,1±1,1	151	1,16E+06	1,58E-03	1,36E-09	7,3
mAb13458	435,7±4,4	158,4	9,09E+05	1,39E-03	1,53E-09	8,3
mAb14313	532,2±1,9	218,2	1,42E+06	2,17E-03	1,53E-09	5,3
mAb14247	179,0±0,5	63,3	8,38E+05	1,63E-03	1,94E-09	7,1



mAb14315	465,8±0,9	127,1	4,07E+05	1,02E-03	2,49E-09	11,4
mAb13459	665,7±4,5	219,3	6,93E+05	1,74E-03	2,51E-09	6,6
mAb13457	412,5±7,4	148,4	7,74E+05	2,05E-03	2,65E-09	5,6
mAb14257	518,6±1,0	215,1	3,40E+06	9,52E-03	2,80E-09	1,2
mAb14255	432,4±4,8	180,4	1,75E+06	4,99E-03	2,84E-09	2,3
mAb14286	394,6±5,2	158,5	3,23E+06	1,04E-02	3,22E-09	1,1
mAb14282	414,4±4,7	170,1	1,93E+06	9,57E-03	4,97E-09	1,2
mAb14281	423,6±0,4	157,8	1,10E+06	5,54E-03	5,02E-09	2,1
mAb14230	315,0±0,3	113,6	1,13E+06	8,52E-03	7,51E-09	1,4
mAb14256	440,5±3,6	175,4	1,11E+06	9,27E-03	8,32E-09	1,2
mAb14285	443,1±0,6	157,9	1,80E+06	2,11E-02	1,17E-08	0,5
mAb14280	474,3±0,5	177,3	1,66E+06	2,55E-02	1,54E-08	0,5
mAb14234	458,8±0,9	152,8	5,50E+05	1,13E-02	2,05E-08	1,0
mAb14232	71,6±1,4	18,8	1,12E+06	3,50E-02	3,12E-08	0,3
mAb14292	431,3±0,7	11,1	4,17E+05	1,71E-02	4,09E-08	0,7
mAb14314	597,8±0,8	11,6	IC	IC	IC	IC
mAb14248	400,8±1,6	269,5	7,06E+05	2,05E-05	2,90E-11	564,0
mAb14295	441,5±3,7	59,8	3,01E+05	≤1,00E-05	3,32E-11	≥1155 ,0
mAb14233	492,8±3,4	85,7	4,94E+05	3,66E-05	7,41E-11	315,5
mAb14287	419,8±0,3	91,9	3,10E+05	4,59E-05	1,48E-10	251,4
mAb14293	432,5±0,6	119,8	2,43E+05	8,10E-05	3,33E-10	142,6
mAb14291	391,3±3,3	47,8	IC	IC	IC	IC
mAb14249	407,5±1,0	42,3	IC	IC	IC	IC
mAb14316	264,7±1,6	40	IC	IC	IC	IC
mAb14296	529,6±0,7	32,3	IC	IC	IC	IC
mAb14231	407,0±2,2	27,3	IC	IC	IC	IC
mAb14288	458,5±2,3	24,7	IC	IC	IC	IC
mAb14297	444,0±1,4	13,7	IC	IC	IC	IC
mAb14290	378,1±1,2	12	IC	IC	IC	IC
mAb14259	335,8±2,8	7,8	IC	IC	IC	IC
mAb15156	427,3±17,1	91	2,89E+05	1,21E-03	4,18E-09	9,6
mAb15157	291,6±11,5	20,3	2,78E+05	1,25E-03	4,49E-09	9,3

mAb15158	317,3±6,6	26,3	1,04E+05	8,12E-05	7,79E-10	142,2
mAb15159	286,3±16,0	62	4,89E+04	1,30E-04	2,66E-09	88,8
mAb15160	304,2±8,3	9,3	IC	IC	IC	IC
mAb15161	250,6±15,3	40,3	1,73E+05	2,34E-04	1,35E-09	49,3
mAb15162	287,1±12,2	49,6	1,16E+05	8,50E-04	7,30E-09	13,6
mAb15163	358,2±12,8	51	2,18E+05	1,67E-05	7,79E-11	693,3
mAb15164	315,8±11,1	41,2	2,28E+05	3,49E-04	1,53E-09	33,1
mAb15165	271,1±13,8	33,9	5,39E+05	2,12E-04	3,93E-10	54,6
mAb15166	249,2±11,0	13,3	2,46E+05	5,35E-03	2,17E-08	2,2
mAb15167	329,5±10,9	21,8	2,65E+05	4,14E-03	1,56E-08	2,8
mAb15170	278,8±9,9	21,8	2,00E+05	1,53E-05	1,00E-10	756,4
mAb15150	276,5±9,6	33,3	7,74E+05	4,61E-05	5,94E-11	250,8
mAb15151	354,8±13,2	63,4	2,00E+05	7,78E-04	3,89E-09	14,8
mAb1932	790,6±9,6	0,6	NB	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

$\leq 1,00E-05$  указывает на то, что диссоциации не наблюдалось в текущих экспериментальных условиях, а значение  $k_d$  было зафиксировано вручную на уровне  $1,00E-05 \text{ c}^{-1}$  при аппроксимации сенсограмм связывания в режиме реального времени.

**Таблица 8.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с мономерным RBD-mmH SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1069) при 37°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата mAb (RU)	Мономер RBD, связанный при 50 нМ (RU)	$k_a$ (1/M*c)	$k_d$ (1/c)	KD (M)	t½ (мин)
mAb14312	543	221,2	1,57E+06	9,88E-04	6,31E-10	11,7
mAb14260	525,5	219,6	1,95E+06	1,44E-03	7,41E-10	8,0
mAb14284	867,3	345,3	6,44E+05	6,05E-04	9,40E-10	19,1
mAb14258	521	215,5	2,14E+06	1,70E-03	7,96E-10	6,8
mAb14294	465,5	185,9	6,00E+05	5,90E-04	9,84E-10	19,6
mAb14283	531,3	217,1	1,54E+06	1,79E-03	1,17E-09	6,4

mAb14235	388,4	153,8	7,93E+05	1,09E-03	1,37E-09	10,6
mAb14289	461,9	185,8	1,20E+06	1,76E-03	1,46E-09	6,5
mAb13458	550,6	212,8	9,07E+05	1,39E-03	1,54E-09	8,3
mAb14313	676	272,8	2,81E+06	2,59E-03	9,21E-10	4,5
mAb14247	222,1	91,2	8,32E+05	1,63E-03	1,95E-09	7,1
mAb14315	581,1	193	4,35E+05	9,85E-04	2,26E-09	11,7
mAb13459	822,4	299	7,86E+05	2,04E-03	2,60E-09	5,7
mAb13457	472,1	180,3	8,01E+05	2,34E-03	2,92E-09	4,9
mAb14257	600,6	242,3	3,26E+06	7,62E-03	2,34E-09	1,5
mAb14255	518,4	206	1,94E+06	5,35E-03	2,76E-09	2,2
mAb14286	436,6	169,1	3,38E+06	1,04E-02	3,07E-09	1,1
mAb14282	492,7	186,2	1,98E+06	1,06E-02	5,37E-09	1,1
mAb14281	486,7	182	1,12E+06	5,82E-03	5,20E-09	2,0
mAb14230	369,8	133,2	1,15E+06	8,76E-03	7,61E-09	1,3
mAb14256	555,8	193,4	1,40E+06	1,15E-02	8,24E-09	1,0
mAb14285	543,5	165,6	2,09E+06	2,74E-02	1,31E-08	0,4
mAb14280	586	176,2	1,53E+06	2,48E-02	1,62E-08	0,5
mAb14234	565,9	162	5,34E+05	1,19E-02	2,23E-08	1,0
mAb14232	98,1	21,1	4,69E+06	3,72E-02	7,92E-09	0,3
mAb14292	507,6	10,4	3,59E+05	2,18E-02	6,07E-08	0,5
mAb14314	693,8	12,5	4,79E+05	1,15E-02	2,39E-08	1,0
mAb14248	509,5	491,7	7,02E+05	1,90E-05	2,71E-11	607,3
mAb14295	558,8	196,2	5,78E+05	≤1,00E-05	1,73E-11	≥1155, 0
mAb14233	561,8	276,8	3,20E+05	3,38E-05	1,06E-10	341,7
mAb14287	528,8	154,9	7,04E+05	4,63E-05	6,58E-11	249,4
mAb14293	531	166,7	9,62E+05	8,69E-05	9,03E-11	132,9
mAb14291	516,4	224,5	3,08E+05	4,46E-05	1,45E-10	258,9
mAb14249	482,5	143	2,38E+05	5,34E-05	2,25E-10	216,5
mAb14316	304,6	132,1	8,05E+05	≤1,00E-05	1,24E-11	≥1155, 0
mAb14296	672,2	91,3	1,33E+05	≤1,00E-05	7,55E-11	≥1155, 0

mAb14231	490,1	54,7	3,18E+05	1,57E-04	4,94E-10	73,5
mAb14288	576,6	72,9	1,06E+05	5,85E-05	5,54E-10	197,5
mAb14297	529,3	32,1	3,01E+05	2,09E-04	6,94E-10	55,3
mAb14290	457,9	32,9	2,34E+05	1,09E-05	4,66E-11	1057,7
mAb14259	395,2	9	NB	NB	NB	NB
mAb15156	463,2±0,7	106,9	3,73E+05	5,35E-03	1,44E-08	2,2
mAb15157	309,1±1	65,7	3,44E+05	3,99E-03	1,16E-08	2,9
mAb15158	298±0,5	44,3	1,26E+05	2,07E-04	1,65E-09	55,7
mAb15159	293,3±1,9	42	1,46E+05	1,76E-04	1,21E-09	65,6
mAb15160	400,6±1,2	79,3	2,50E+05	1,94E-03	7,79E-09	5,9
mAb15161	283,9±0,9	61,1	2,63E+05	8,66E-04	3,29E-09	13,3
mAb15162	322,4±2,9	38,9	1,03E+05	2,99E-03	2,92E-08	3,9
mAb15163	343,6±1,7	72,7	2,18E+05	3,87E-04	1,78E-09	29,9
mAb15164	385±1,1	93,4	2,83E+05	1,79E-03	6,33E-09	6,5
mAb15165	276,1±2,3	82,5	4,75E+05	1,47E-03	3,10E-09	7,9
mAb15166	266,8±0,3	19,7	3,50E+05	3,34E-02	9,53E-08	0,3
mAb15167	405,3±0,6	46,8	3,52E+05	1,95E-02	5,55E-08	0,6
mAb15170	299,4±1,4	56,3	2,83E+05	8,36E-05	2,97E-10	138,1
mAb15150	248,5±1,2	64,9	4,93E+05	7,84E-05	1,58E-10	147,4
mAb15151	595,8±1,6	141,4	1,80E+05	4,42E-03	2,46E-08	2,6
mAb1932	921,8±2	1,3	NB	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

$\leq 1,00E-05$  указывает на то, что диссоциации не наблюдалось в текущих экспериментальных условиях, а значение  $k_d$  было зафиксировано вручную на уровне  $1,00E-05 \text{ с}^{-1}$  при аппроксимации сенсограмм связывания в режиме реального времени.

**Таблица 9.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с димерным mFc RBD SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1070) при 25°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата mAb (RU)	Димер mFc RBD, связанный при 50 нМ	$k_a$ (1/M*с)	$k_d$ (1/с)	KD (M)	t½ (мин)
--------------------	--------------------------------	---	------------------	----------------	-----------	-------------

mAb14312	465,2±3,8	349,2	1,68E+06	5,60E-05	3,34E-11	206,4
mAb14260	416,5±2,2	327,4	1,96E+06	8,70E-05	4,43E-11	132,8
mAb14284	732,9±0,5	482,2	8,31E+05	2,12E-05	2,55E-11	544,6
mAb14258	420,7±1	332,8	3,56E+04	1,09E-04	3,04E-09	106,5
mAb14294	404,3±5,6	291,4	9,11E+05	2,68E-05	2,94E-11	430,3
mAb14283	417,5±0,6	319,6	1,55E+06	8,14E-05	5,24E-11	141,9
mAb14235	338,6±2,2	242,7	1,10E+06	6,89E-05	6,27E-11	167,6
mAb14289	393,3±2,8	295,3	1,43E+06	8,95E-05	6,28E-11	129,1
mAb13458	439,8±2,5	326,7	1,18E+06	7,55E-05	6,40E-11	153,1
mAb14313	528,5±10,9	407,4	2,36E+06	9,97E-05	4,22E-11	115,9
mAb14247	177,9±0,7	135,5	1,19E+06	1,56E-04	1,31E-10	73,9
mAb14315	455,9±5,0	303,7	7,99E+05	6,26E-05	7,84E-11	184,4
mAb13459	670,8±2,4	465,4	1,05E+06	4,35E-05	4,15E-11	265,6
mAb13457	410,1±7	308,2	1,33E+06	8,59E-05	6,45E-11	134,5
mAb14257	519,6±2,1	403,1	2,81E+06	2,54E-04	9,07E-11	45,4
mAb14255	437,3±0,4	340,7	2,19E+06	1,59E-04	7,26E-11	72,6
mAb14286	393,5±1,5	296,8	2,95E+06	6,55E-04	2,22E-10	17,6
mAb14282	418,3±0,9	326,3	2,17E+06	4,03E-04	1,86E-10	28,7
mAb14281	424,2±0,6	305,1	1,46E+06	2,13E-04	1,46E-10	54,3
mAb14230	315,5±0,6	240,6	2,00E+06	2,86E-04	1,42E-10	40,5
mAb14256	440,9±5,5	331,9	2,84E+06	1,81E-04	6,38E-11	63,7
mAb14285	435,9±1	318,7	5,78E+06	5,02E-04	8,68E-11	23
mAb14280	476,4±0,9	358,2	3,02E+06	3,70E-04	1,23E-10	31,2
mAb14234	458,2±5	328,7	1,02E+06	1,21E-04	1,19E-10	95,2
mAb14232	71,7±1,4	52,4	1,97E+06	1,73E-03	8,78E-10	6,7
mAb14292	431,8±1,4	76,8	1,04E+06	3,51E-02	3,36E-08	0,3
mAb14314	601,8±1,1	173,6	2,22E+06	5,60E-02	2,53E-08	0,2
mAb14248	404,4±1,8	4,9	NB	NB	NB	NB
mAb14295	441,3±4,7	8,4	NB	NB	NB	NB
mAb14233	491,0±2,3	2,3	NB	NB	NB	NB
mAb14287	424,9±3,8	9,4	NB	NB	NB	NB
mAb14293	440,5±0,3	5,8	NB	NB	NB	NB
mAb14291	391,0±4,3	3,3	NB	NB	NB	NB

mAb14249	412,7±1,1	4,6	NB	NB	NB	NB
mAb14316	266,4±1,7	11,4	IC	IC	IC	IC
mAb14296	529,8±1,7	4,6	NB	NB	NB	NB
mAb14231	407,8±1	4,8	NB	NB	NB	NB
mAb14288	462,8±1,2	4	NB	NB	NB	NB
mAb14297	443,5±1,2	6,8	NB	NB	NB	NB
mAb14290	382,1±3,6	7,7	NB	NB	NB	NB
mAb14259	339,7±0,5	8,3	NB	NB	NB	NB
mAb15156	914,2±2,1	493,4	1,41E+06	5,22E-05	3,69E-11	221,2
mAb15157	543,7±0,5	294,3	3,57E+05	6,67E-05	1,87E-10	173,2
mAb15158	573,9±1,8	175,4	4,53E+05	1,00E-05	2,21E-11	1,155,0
mAb15159	519,6±0,8	224,5	6,91E+05	1,19E-05	1,72E-11	971,4
mAb15160	610,1±1,6	268,3	2,58E+05	1,05E-05	4,06E-11	1,101,0
mAb15161	547,4±0,5	328,4	1,06E+06	1,26E-05	1,19E-11	913,8
mAb15162	771,1±0,3	354,1	1,29E+06	2,30E-04	1,79E-10	50,2
mAb15163	529,5±1,1	164,2	9,30E+05	1,00E-05	1,08E-11	1,155,0
mAb15164	719,6±0,5	308,8	3,72E+05	2,12E-05	5,69E-11	545,6
mAb15165	644,5±6,2	222,6	3,01E+05	3,88E-05	1,29E-10	297,5
mAb15166	715,6±4,0	334,4	1,02E+06	1,62E-05	1,60E-11	713,0
mAb15167	501,7±2,5	241,5	4,81E+05	1,05E-04	2,17E-10	110,3
mAb15170	608,7±2,3	237,5	3,39E+05	1,00E-05	2,95E-11	1,155,0
mAb15150	433,3±2,1	235,9	5,07E+05	1,00E-05	1,97E-11	1,155,0
mAb15151	1143±2,6	491,7	9,24E+06	3,12E-05	3,38E-12	369,7
mAb1932	1775,9±2,3	6,8	NB	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

**Таблица 10.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с димерным mFc RBD SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1070) при 37°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата mAb (RU)	Димер mFc RBD, связанный	$k_a$ (1/M*c)	$k_d$ (1/c)	KD (M)	$t_{1/2}$ (мин)
--------------------	--------------------------------	--------------------------------	------------------	----------------	-----------	--------------------

		при 50 нМ				
mAb14312	550,3	422,3	1,67E+06	5,80E-05	3,47E-11	199,1
mAb14260	521,7	408,3	1,93E+06	1,04E-04	5,40E-11	110,6
mAb14284	872	659,3	8,30E+05	2,24E-05	2,70E-11	516,1
mAb14258	271,5	392,5	IC	IC	IC	IC
mAb14294	467,7	370,4	9,06E+05	3,50E-05	3,86E-11	330,1
mAb14283	534,6	414,9	1,52E+06	9,59E-05	6,31E-11	120,5
mAb14235	393,8	308,2	1,09E+06	6,68E-05	6,12E-11	173
mAb14289	467,8	372,3	1,41E+06	1,28E-04	9,07E-11	90,1
mAb13458	548,4	425,4	1,16E+06	9,12E-05	7,84E-11	126,7
mAb14313	703,3	538	2,52E+06	1,46E-04	5,82E-11	78,9
mAb14247	223	191,8	1,18E+06	1,50E-04	1,27E-10	77
mAb14315	577,7	416,2	8,77E+05	7,91E-05	9,03E-11	145,9
mAb13459	830	613,1	9,85E+05	9,24E-05	9,39E-11	125
mAb13457	467,7	357,9	1,26E+06	1,17E-04	9,35E-11	98,5
mAb14257	597,6	482	2,81E+06	3,39E-04	1,21E-10	34,1
mAb14255	523	407,4	2,12E+06	2,50E-04	1,18E-10	46,2
mAb14286	433,2	336,7	2,94E+06	5,28E-04	1,80E-10	21,9
mAb14282	493,7	393,8	2,21E+06	5,46E-04	2,47E-10	21,1
mAb14281	481,8	370,1	1,34E+06	3,65E-04	2,71E-10	31,7
mAb14230	374	294,6	1,82E+06	4,90E-04	2,68E-10	23,6
mAb14256	573,9	430,4	1,78E+06	4,73E-04	2,67E-10	24,4
mAb14285	537	386,8	4,45E+06	1,03E-03	2,31E-10	11,2
mAb14280	589,2	444,9	2,92E+06	7,72E-04	2,64E-10	15
mAb14234	571,3	414,8	9,80E+05	4,02E-04	4,10E-10	28,8
mAb14232	103,7	69	2,10E+06	1,88E-03	8,93E-10	6,1
mAb14292	503,4	97,9	1,86E+06	6,44E-02	3,46E-08	0,2
mAb14314	700,2	167,3	1,48E+06	3,57E-02	2,41E-08	0,3
mAb14248	506,9	8,1	NB	NB	NB	NB
mAb14295	555,3	13,8	NB	NB	NB	NB
mAb14233	559,6	3,9	NB	NB	NB	NB
mAb14287	528,2	19,8	NB	NB	NB	NB
mAb14293	532,7	9,1	NB	NB	NB	NB

mAb14291	529,1	6,1	NB	NB	NB	NB
mAb14249	481	6,6	NB	NB	NB	NB
mAb14316	303,8	14,5	NB	NB	NB	NB
mAb14296	667,7	7,6	NB	NB	NB	NB
mAb14231	494,9	8	NB	NB	NB	NB
mAb14288	572,7	8,4	NB	NB	NB	NB
mAb14297	525,8	12,4	NB	NB	NB	NB
mAb14290	450,6	10,3	NB	NB	NB	NB
mAb14259	395,4	9,4	NB	NB	NB	NB
mAb15156	1206,3±2,9	672,7	1,78E+05	1,12E-04	6,30E-10	103,2
mAb15157	689,3±1,8	411,9	9,22E+05	1,07E-04	1,16E-10	107,9
mAb15158	699,6±1,7	279,4	1,71E+05	2,90E-05	1,70E-10	398,3
mAb15159	756,1±1,1	314,8	2,20E+05	2,99E-05	1,35E-10	386,3
mAb15160	913,9±1,3	440,3	4,36E+05	7,90E-05	1,81E-10	146,2
mAb15161	674,7±0,6	352,5	1,05E+06	4,90E-05	4,69E-11	235,7
mAb15162	835,4±2,9	322,7	2,00E+05	1,01E-04	5,00E-10	114,8
mAb15163	778,3±3,3	407	4,16E+05	2,50E-05	6,01E-11	462,0
mAb15164	937,9±2,2	466,3	1,82E+06	9,40E-05	5,18E-11	122,9
mAb15165	716,1±0	191,1	1,00E+05	4,55E-05	4,50E-10	254,0
mAb15166	616,1±2,1	350,6	7,81E+05	9,80E-05	1,26E-10	117,9
mAb15167	993,3±3,2	499,8	1,40E+06	1,24E-04	8,90E-11	93,1
mAb15170	779,1±2,9	374,2	2,60E+05	2,41E-05	9,10E-11	480,0
mAb15150	554±1,8	338,7	9,46E+05	2,80E-05	2,96E-11	412,5
mAb15151	1452±4,1	653,6	3,70E+06	3,10E-03	8,50E-10	3,7
mAb1932	2129,7±4	20,6	NB	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

**Таблица 11.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с тримерным слитым белком на основе фолдона ECD шиповидного белка SARS-CoV2, при 25°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата	Тример шиповидно	$k_a$	$k_d$	KD	$t_{1/2}$
--------------------	--------------------	---------------------	-------	-------	----	-----------



	<b>mAb (RU)</b>	<b>го белка с his-меткой, связанный при 50 нМ</b>	<b>(1/M*c)</b>	<b>(1/c)</b>	<b>(M)</b>	<b>(мин)</b>
mAb14312	463,3±4,0	393,4	1,93E+06	5,24E-05	2,72E-11	220,5
mAb14260	411,6±6,6	378,1	1,52E+06	5,87E-05	3,86E-11	196,6
mAb14284	729,9±1,8	469,4	8,12E+05	1,31E-05	1,61E-11	883
mAb14258	420±1,7	406,3	2,12E+06	4,91E-05	2,32E-11	235,3
mAb14294	400,7±3,8	341,7	6,97E+05	2,29E-05	3,29E-11	503,7
mAb14283	417,4±5,5	352,5	1,61E+06	8,66E-05	5,39E-11	133,3
mAb14235	336,9±1,2	297,5	7,79E+05	3,69E-05	4,74E-11	312,9
mAb14289	387,0±3,9	345,3	9,12E+05	6,35E-05	6,96E-11	182
mAb13458	436,2±3,7	340,8	1,21E+06	4,26E-05	3,51E-11	271,3
mAb14313	528,7±2,2	462	2,00E+06	1,13E-04	5,65E-11	102,1
mAb14247	172±4,9	143,3	9,44E+05	4,91E-05	5,21E-11	235
mAb14315	458,4±1,1	335,4	6,52E+05	3,15E-05	4,83E-11	366,2
mAb13459	668,9±8,1	483,2	1,41E+06	5,46E-05	3,89E-11	211,5
mAb13457	405,4±4,6	358,2	7,68E+05	5,52E-05	7,18E-11	209,2
mAb14257	518,4±1,3	535,3	2,45E+06	1,07E-04	4,34E-11	108,5
mAb14255	431,9±3,2	454,1	1,96E+06	1,38E-04	7,06E-11	83,5
mAb14286	389,5±2,0	425	2,63E+06	8,71E-05	3,31E-11	132,6
mAb14282	413,2±3,4	421,7	2,14E+06	1,33E-04	6,24E-11	86,6
mAb14281	415±5,6	310,7	8,34E+05	8,09E-05	9,70E-11	142,8
mAb14230	313,1±2,6	340	1,51E+06	6,09E-05	4,04E-11	189,8
mAb14256	441,9±6,3	356,7	1,47E+06	1,89E-04	1,29E-10	61
mAb14285	435,7±1,6	486,2	2,34E+06	3,98E-05	1,70E-11	290,4
mAb14280	472,8±1,3	458,7	1,99E+06	2,69E-05	1,36E-11	428,7
mAb14234	455,7±5,8	365,5	7,07E+05	5,48E-05	7,75E-11	210,7
mAb14232	69,7±1	72,8	7,63E+05	1,49E-04	1,95E-10	77,7
mAb14292	429,2±0,5	138,4	5,84E+05	4,21E-03	7,21E-09	2,7
mAb14314	600,4±1,7	184	4,92E+05	4,21E-03	8,56E-09	2,7
mAb14248	403,3±0,4	1,4	NB	NB	NB	NB
mAb14295	446,7±2,3	2,4	NB	NB	NB	NB

mAb14233	488,5±2,0	0,3	NB	NB	NB	NB
mAb14287	421,9±3,0	0,9	NB	NB	NB	NB
mAb14293	448,8±0,4	2,4	NB	NB	NB	NB
mAb14291	396,1±4,2	0,3	NB	NB	NB	NB
mAb14249	413,5±1,6	-0,1	NB	NB	NB	NB
mAb14316	269,1±1,4	3,9	NB	NB	NB	NB
mAb14296	528,3±1,5	1,1	NB	NB	NB	NB
mAb14231	410,9±1,7	0,2	NB	NB	NB	NB
mAb14288	459,0±0,8	1,9	NB	NB	NB	NB
mAb14297	451,0±0,8	1,4	NB	NB	NB	NB
mAb14290	379,4±6,1	3,8	NB	NB	NB	NB
mAb14259	340,6±0,2	1,9	NB	NB	NB	NB
mAb15156	447,5±29,5	204,7	3,42E+05	6,61E-05	1,93E-10	174,6
mAb15157	303,7±13,3	42,5	3,02E+05	9,28E-05	3,08E-10	124,5
mAb15158	328,2±11,9	55,1	9,15E+04	1,40E-05	1,53E-10	825,0
mAb15159	307,7±25,7	147,1	8,75E+04	2,02E-05	2,31E-10	571,5
mAb15160	318,2±10,2	55,8	3,04E+05	3,10E-05	1,02E-10	372,6
mAb15161	272±25,5	127	2,80E+05	1,38E-05	4,90E-11	840,0
mAb15162	303,6±18	115,1	1,05E+05	6,79E-05	6,48E-10	170,0
mAb15163	373,8±15,3	97,6	2,14E+05	1,15E-05	5,62E-11	1,002,6
mAb15164	331,2±15,7	107,4	2,98E+05	2,58E-05	8,65E-11	448,0
mAb15165	286,2±19,5	103,9	3,91E+05	1,09E-05	2,79E-11	1,058,7
mAb15166	264,4±15,1	87	2,76E+05	1,74E-04	6,30E-10	66,3
mAb15167	348,2±20,2	114,1	3,36E+05	1,59E-04	4,72E-10	72,8
mAb15170	290±10,6	48,4	1,20E+05	1,29E-05	1,10E-10	893,3
mAb15150	290,2±16	87,6	3,17E+05	1,00E-05	3,15E-11	1,155,0
mAb15151	375,4±21,7	144,9	3,35E+05	6,26E-05	1,87E-10	184,5
mAb1932	806,9±10,9	2,6	NB	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

**Таблица 12.** Кинетические параметры связывания при взаимодействии моноклональных антител к SARS-COV-2 с тримерным слитым белком на основе фолдона

ECD шиповидного белка SARS-CoV2, при 37°C.

Захваченное mAb	Уровень захвата mAb (RU)	Тример шиповидного белка с his- меткой, связанный при 50 нМ	$k_a$  (1/М*с)	$k_d$  (1/с)	KD  (М)	$t_{1/2}$  (мин)
mAb14312	541,7	500	9,66E+05	5,44E-05	5,63E-11	212,4
mAb14260	519,4	495,3	9,49E+05	5,73E-05	6,04E-11	201,5
mAb14284	865,5	631,1	8,14E+05	2,05E-05	2,51E-11	564,8
mAb14258	518	523,9	1,02E+06	7,93E-05	7,76E-11	145,7
mAb14294	463,8	440,6	6,94E+05	2,29E-05	3,30E-11	503,9
mAb14283	535,5	470	8,65E+05	7,32E-05	8,47E-11	157,8
mAb14235	386,4	396,9	7,35E+05	3,80E-05	5,17E-11	304
mAb14289	463,7	455,7	9,11E+05	6,63E-05	7,28E-11	174,3
mAb13458	548,9	466	8,15E+05	4,08E-05	5,00E-11	283,2
mAb14313	687,8	610,7	1,01E+06	9,94E-05	9,84E-11	116,2
mAb14247	221,2	247	6,74E+05	4,72E-05	7,01E-11	244,6
mAb14315	576,2	457,2	7,43E+05	3,25E-05	4,37E-11	355,7
mAb13459	826,8	632,1	7,94E+05	4,76E-05	5,99E-11	242,9
mAb13457	468,9	452,4	7,67E+05	5,98E-05	7,79E-11	193,3
mAb14257	602,9	684,6	1,17E+06	1,65E-04	1,41E-10	70,1
mAb14255	516,8	575,4	1,03E+06	1,61E-04	1,55E-10	71,9
mAb14286	437,5	539,2	2,59E+06	1,41E-04	5,44E-11	82
mAb14282	497	566,5	1,05E+06	1,71E-04	1,62E-10	67,7
mAb14281	488,8	429,8	8,34E+05	1,16E-04	1,39E-10	99,7
mAb14230	372,3	435,6	9,06E+05	8,97E-05	9,91E-11	128,7
mAb14256	570,7	509,1	7,96E+05	2,42E-04	3,04E-10	47,7
mAb14285	533,8	647,3	1,16E+06	4,18E-05	3,59E-11	276,3
mAb14280	594,3	650,1	9,85E+05	2,86E-05	2,90E-11	403,7
mAb14234	564,5	473,8	6,99E+05	7,16E-05	1,02E-10	161,4
mAb14232	104,1	119,6	7,51E+05	1,33E-04	1,77E-10	87,1
mAb14292	504,7	236,7	5,92E+05	6,82E-03	1,15E-08	1,7

mAb14314	697,7	259,4	4,59E+05	6,48E-03	1,41E-08	1,8
mAb14248	505,9	2	NB	NB	NB	NB
mAb14295	558,8	6,1	NB	NB	NB	NB
mAb14233	558,6	1,5	NB	NB	NB	NB
mAb14287	523,6	5,2	NB	NB	NB	NB
mAb14293	537,9	3,5	NB	NB	NB	NB
mAb14291	511,8	1,1	NB	NB	NB	NB
mAb14249	478,6	2,7	NB	NB	NB	NB
mAb14316	306,5	4,8	NB	NB	NB	NB
mAb14296	660,5	2,5	NB	NB	NB	NB
mAb14231	489,4	2	NB	NB	NB	NB
mAb14288	571,6	2,9	NB	NB	NB	NB
mAb14297	530,7	2,5	NB	NB	NB	NB
mAb14290	457,4	4,3	NB	NB	NB	NB
mAb14259	395,1	3	NB	NB	NB	NB
mAb15156	463,7±4,1	474,1	1,89E+06	2,12E-04	1,12E-10	54,5
mAb15157	307,2±1,0	298,2	1,70E+06	2,40E-04	1,41E-10	48,2
mAb15158	295,7±1,3	224,5	7,58E+05	4,07E-05	5,41E-11	283,6
mAb15159	293,3±2,0	196,2	4,67E+05	3,22E-05	6,86E-11	359,1
mAb15160	400,3±1,4	301,9	1,26E+06	1,67E-04	1,32E-10	69,2
mAb15161	283,7±0,9	281,6	1,48E+06	9,14E-05	6,16E-11	126,4
mAb15162	323,0±1,5	205,5	4,40E+05	1,87E-04	4,25E-10	61,7
mAb15163	343,6±1,3	323,9	1,35E+06	4,85E-05	3,64E-11	238,1
mAb15164	387,4±1,5	379,2	1,78E+06	1,38E-04	7,77E-11	84,0
mAb15165	279,2±1,5	318,7	2,12E+06	1,15E-04	5,42E-11	100,2
mAb15166	265,2±0,5	282,8	1,54E+06	8,32E-05	5,40E-11	138,8
mAb15167	406,6±1,0	446,1	1,76E+06	9,78E-05	5,57E-11	118,1
mAb15170	303,3±1,4	221,3	8,46E+05	1,00E-05	1,18E-11	1,155, 0
mAb15150	249,8±1,8	246,8	1,68E+06	3,42E-05	2,02E-11	337,6
mAb15151	595,2±0,8	372,7	1,92E+06	2,48E-04	1,29E-10	46,6
mAb1932	926,9±3,8	11,4	NB	NB	NB	NB

hBST: технология сортировки В-клеток человека

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

#### **Пример 4. Нейтрализация шиповидных белков дикого типа и вариантов SARS-CoV-2**

[000207] Чтобы протестировать, могут ли антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 нейтрализовать варианты SARS-CoV-2, эти антитела подвергали скринингу в отношении панели псевдотипированных вирусов VSV, экспрессирующих шиповидные белки дикого типа и варианты.

##### *Получение рекомбинантного VSV*

[000208] Нерепликативные псевдочастицы получали с использованием генома VSV, кодирующего гены люциферазы светляка и GFP вместо нативного вирусного гликопротеина (VSV-G). Инфекционные частицы, дополненные VSV-G (VSV-ΔG-Fluc-2A-GFP/VSV-G), выделяли и получали с использованием стандартных методик с незначительными модификациями. Клетки HEK293T (ATCC CRL-3216) высевали в обработанные полилизинном планшеты и инкубировали в течение ночи в DMEM без глутамина (Life Technologies) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Life Technologies) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина (Life Technologies). На следующий день клетки трансфицировали геномным клоном VSV, управляемым промотором T7, и хелперными плазмидами, экспрессирующими VSV-N, VSV-P, VSV-G, VSV-L и РНК-полимеразу T7, с помощью реагента Lipofectamine LTX (Life Technologies). Через 48 часов трансфицированные клетки культивировали совместно с клетками ВНК-21 (ATCC CCL-10), трансфицированными VSV-G с применением набора SE cell Line 4D-Nucleofector X Kit L (Lonza), в DMEM без глутамина (Life Technologies) с добавлением 3% фетальной бычьей сыворотки (Life Technologies) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина (Life Technologies). Клетки контролировали в отношении экспрессии GFP или цитопатического эффекта (CPE), указывающих на репликацию вируса. Затем получали чистую культуру вируса методом бляшек, размножали и титровали в клетках ВНК-21, транзитно экспрессирующих VSV-G. Полностью репликативный вирус VSV-SARS-CoV-2-S получали путем замены гликопротеина VSV нативными последовательностями SARS-CoV-2, кодирующими остатки 1-1255 шиповидного белка (номер доступа NCBI MN908947.3). Вирус VSV-SARS-CoV-2-Spike выделяли, как описано выше, но вместо этого клетки HEK293T культивировали совместно с клетками ВНК-21, трансфицированными как VSV-G, так и hACE2. Чистую культуру вируса VSV-SARS-CoV-2-S получали методом бляшек, титровали в клетках Vero (ATCC CCL-81) и размножали в клетках Vero E6 (ATCC CRL-1586). После сбора исходные штаммы обоих вирусов центрифугировали при 3000 x g в течение 5 минут для осветления, добавляли сахарозу для буферизации до 10-кратной концентрации, разделяли на аликвоты и замораживали при -80С.

### *Псевдотитрование VSV*

[000209] Нерепликативные псевдочастицы получали, как описано ранее (Baum et al., *Science* 2020). Кодон-оптимизированный для экспрессии у человека шиповидный белок SARS-CoV-2 (номер доступа NCBI MN908947.3) клонировали в плазмиду для экспрессии. В общей сложности  $1,2 \times 10^7$  клеток HEK293T (ATCC CRL-3216) высевали на ночь в чашки диаметром 15 см в DMEM без глутамина (Life Technologies), содержащую 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Life Technologies) и пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Life Technologies). На следующий день клетки трансфицировали 15 мкг плазмиды для экспрессии шиповидного белка с помощью Lipofectamine LTX (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя. Через 24 часа после трансфекции клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и инфицировали при MOI, составляющей 1, вирусом VSV-ΔG-Fluc-2A-GFP/VSV-G, разбавленным с помощью 10 мл Opti-MEM (Life Technologies). Клетки инкубировали в течение 1 часа при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки три раза промывали с помощью PBS для удаления остатков введенного вируса и покрывали слоем DMEM с глутамином (Life Technologies) с добавлением 0,7% свободного от IgG BSA (Sigma), пирувата натрия (Life Technologies) и гентамицина (Life Technologies). После выдерживания в течение 24 часов при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> собирали содержащий псевдочастицы супернатант, центрифугировали при 3000 x g в течение 5 минут для осветления, разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C. Варианты клонировали в плазмиду для экспрессии шиповидного белка с применением сайт-направленного мутагенеза и псевдочастицы получали, как описано выше.

### *Анализы нейтрализации с псевдочастицами на основе VSV.*

[000210] Клетки Vero (ATCC: CCL-81) высевали в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном, обработанные культурой ткани (Corning: 3904), по 20000 клеток на лунку в среду DMEM без глутамина (Life Technologies), содержащую 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Life Technologies) и 1X пенициллин/стрептомицин/L-глутамин (Life Technologies), за 24 часа до анализа. Перед использованием в анализе клеткам обеспечивали достижение примерно 85% конфлюэнтности. Антитела разбавляли инфекционной средой, содержащей DMEM с глутамином (Life Technologies), 0,7% BSA с низким содержанием IgG (Sigma), 1X пируватом натрия (Life Technologies) и 0,5% гентамицина (Life Technologies), до 2X аналитической концентрации и разбавляли в 3 раза инфекционной средой для получения 11-точечной кривой разбавления в анализе, начиная с 3 мкг/мл (20 нМ). До добавления к клеткам Vero разбавления антител смешивали в соотношении 1:1 с псевдочастицами в течение 30 минут при комнатной температуре. Клетки инкубировали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. Супернатант отделяли от клеток перед лизисом с помощью 100 мкл лизирующего буфера Glo Lysis Buffer (Promega). Затем добавляли 100 мкл ресуспендированного субстрата Bright Glo (Promega) и определяли люминесценцию на Spectramax i3x (Molecular Devices). Экспортированные значения анализировали с

применением GraphPad Prism (v8.4.1).

[000211] Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) отдельного моноклонального антитела в отношении псевдовируса, экспрессирующего шиповидный белок (S) VSV-SARS-CoV-2, кодирующий последовательность шиповидного белка (S-wt) Wuhan-Hu-1 (номер доступа NCBI MN908947.3) или вариант шиповидного белка D614G (SEQ ID NO: 1071), определяли в клетках Vero (таблица 13). Большинство антител демонстрировали нейтрализующую активность в пикомолярном диапазоне (пМ), при этом некоторые антитела проявляли нейтрализующую активность в наномолярном (нМ) диапазоне, а некоторые не демонстрировали нейтрализующей активности. Кроме того, измеряли IC<sub>50</sub> для отдельных моноклональных антител, протестированных в отношении определенного варианта псевдовирусов, являющегося предметом беспокойства/вызывающего интерес, экспрессирующего шиповидный белок (S) VSV-SARS-CoV-2 (таблица 14), включая вариант омикрон (отдельные мутации, содержащиеся в варианте омикрон, представлены в таблице 15; полный набор мутаций варианта омикрон в представлен таблице 16, а сравнение и комбинация с mAb10933 и mAb10987 представлены в таблице 17). В анализе нейтрализации варианта омикрон на mAb15160 не оказывалось влияния, в то время как mAb14315 характеризовалось незначительно сниженной способностью к нейтрализации. Исходя из этих результатов, комбинация mAb14315/mAb15160 и комбинация mAb15160/mAb14256 обеспечивают эффективную нейтрализацию варианта омикрон. Кроме того, mAb14284, mAb14235 и mAb14287 были эффективными нейтрализующими антителами и не подвергались влиянию вариантов омикрон, в то время как mAb15151 демонстрировало полулогарифмическое снижение нейтрализации варианта омикрон, но, тем не менее, сохраняло активность благодаря своим сильным нейтрализующим свойствам. Как показано в таблицах, чем меньше кратность изменения по сравнению с wt или D614G, тем меньшее влияние мутации варианта омикрон оказывают на нейтрализацию. Дополнительные данные по нейтрализующим свойствам mAb15160 и mAb14284 представлены в таблицах 18 и 19, в которых показано, что эти антитела являются эффективными нейтрализующими антителами для различных вариантов, включая линии омикрон.

**Таблица 13: нейтрализующая активность mAb (IC<sub>50</sub> (M)) в отношении дикого типа или штамма D614G псевдочастиц VSV-SARS-CoV-2-S в клетках Vero**

mAb	IC <sub>50</sub> (M)
mAb13457	2,48E-11
mAb13458	2,61E-11
mAb13459	3,66E-11
mAb14230	2,41E-11
mAb14231	1,02E-09
mAb14232	6,35E-11

mAb14233	5,42E-11
mAb14234	3,98E-11
mAb14235	3,38E-11
mAb14247	5,80E-11
mAb14248	6,20E-11
mAb14249	1,62E-10
mAb14255	3,43E-11
mAb14256	5,47E-11
mAb14257	2,91E-11
mAb14258	5,57E-11
mAb14259	3,72E-11
mAb14260	9,28E-11
mAb14280	2,86E-11
mAb14281	3,35E-11
mAb14282	3,27E-11
mAb14283	5,49E-11
mAb14284	3,14E-11
mAb14285	3,25E-11
mAb14286	~2,616E11
mAb14287	1,99E-10
mAb14288	1,38E-09
mAb14289	4,02E-11
mAb14290	1,20E-09
mAb14291	1,23E-10
mAb14292	5,77E-11
mAb14293	1,10E-09
mAb14294	5,67E-11
mAb14295	1,95E-10
mAb14296	5,26E-10
mAb14297	3,85E-10
mAb14312	4,66E-11
mAb14313	2,72E-10
mAb14314	Активность отсутствует



mAb14315	4,76E-11
mAb14316	1,29E-10
<u>mAb15156</u>	<u>2,09E-11</u>
<u>mAb15157</u>	<u>3,72E-11</u>
<u>mAb15158</u>	<u>1,24E-10</u>
<u>mAb15159</u>	<u>5,78E-11</u>
<u>mAb15160</u>	<u>4,58E-11</u>
<u>mAb15161</u>	<u>4,91E-11</u>
<u>mAb15162</u>	<u>1,11E-10</u>
<u>mAb15163</u>	<u>6,28E-11</u>
<u>mAb15164</u>	<u>2,48E-11</u>
<u>mAb15165</u>	<u>2,96E-11</u>
<u>mAb15166</u>	<u>1,61E-11</u>
<u>mAb15167</u>	<u>2,95E-11</u>
<u>mAb15170</u>	<u>1,22E-10</u>
<u>mAb15150</u>	<u>6,21E-11</u>
<u>mAb15151</u>	<u>7,09E-12</u>

Подчеркнутые значения IC50 определены с использованием шиповидного белка D614G.

**Таблица 14. IC50 (M) нейтрализации псевдочастиц вариантов, являющихся предметом беспокойства/вызывающих интерес (VOC/VOI), в клетках Vero**

mAb	B.1.1.7		B.1.351		P.1		E484K		L452R	
	IC50	FC	IC50	FC	IC50	FC	IC50	FC	IC50	FC
mAb 14255	1,8E-11	1,2	3,9E-11	1,9	4,1E-11	1,7	4,5E-11	2,8	2,9E-11	1,4
mAb 14256	4,3E-11	1,0	1,5E-11	0,4	1,3E-11	0,3	1,6E-11	0,8	2,8E-11	0,7
mAb 14257	1,1E-11	1,6	1,7E-08	>48988	ND	ND	NA	>2640	ND	ND
mAb 14258	1,0E-10	1,5	NA	>1754	ND	ND	NA	>794	ND	ND
mAb 14312	ND	ND	2,9E-10	9,3	ND	ND	ND	ND	7E-11	2,2
mAb	8,0E-11	2,7	9,8E-12	0,3	4,1E-11	0,6	1,5E-11	0,5	4,2E-11	1,0

14315	11				11		11		11	
mAb 15156	3,1E- 11	1,5	4,8E-12	0,2	ND	ND	ND	ND	3,7E- 11	1,4
mAb 15157	5,7E- 11	1,5	1,4E-11	0,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15158	1,1E- 10	0,9	2,1E-08	172	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15159	7,7E- 11	1,3	2,6E-11	0,5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15160	5,3E- 11	1,2	1,1E-11	0,2	ND	ND	ND	ND	5,8E- 11	1,6
mAb 15161	7,2E- 11	1,5	1,5E-11	0,3	ND	ND	ND	ND	5,9E- 11	1,1
mAb 15162	7,5E- 11	0,7	4,2E-11	0,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15163	6,5E- 11	1,0	2,5E-10	4,0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15164	2,7E- 11	1,1	2,6E-11	1,0	ND	ND	ND	ND	3,0E- 11	2,0
mAb 15165	2,9E- 11	1,0	1,6E-11	0,6	ND	ND	ND	ND	2,9E- 11	2,2
mAb 15166	2,4E- 11	1,5	1,9E-10	12,0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15167	2,9E- 11	1,0	3,1E-10	10,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15170	9,5E- 11	0,8	8,9E-11	0,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15150	8,3E- 11	1,3	5,7E-12	0,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
mAb 15151	1,1E- 11	1,0	5,4E-12	0,8	ND	ND	2,3E- 11	2,1	2E-11	0,9

Оценивали полные варианты B.1.1.7 (H69del, V70del, Y145del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), B.1.351 (D80Y, D215Y, L241del, L242del, A243del, L242del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V) и P.1 (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F). Оценивали ключевые остатки

RBD из линий В.1.429 (L452R) и В.1.526 (E484K).

Кратность снижения активности (FC) рассчитывали по сравнению с wt или контролем D614G из того же анализа.

NA: активность отсутствует

ND: не определено

**Таблица 15. IC50 (M) нейтрализации псевдочастиц и кратность изменения вариантов в клетках Vero**

Шиповидный белок	mAb14256	mAb14315	mAb15160	mAb10985
<i>WT/D614G (IC50)</i>	<i>2,606E-11</i>	<i>2,95E-11</i>	<i>4,58E-11</i>	<i>2,17E-10</i>
K417N (FC)	1,46	0,66	0,86	1,38
N440K (FC)	2,51	0,94	ND	1,41
S477N (FC)	1,01	0,60	1,01	1,32
T478K (FC)	0,81	0,96	1,98	0,98
Q493R (FC)	0,86	0,45	ND	0,38
N501Y (FC)	1,06	ND	1,81	1,28

Курсив: значения IC50 для каждого антитела в отношении шиповидного белка wt или контроля D614G

Кратность снижения активности (FC) рассчитывали по сравнению с wt или контролем D614G из того же анализа.

ND: не определено

**Таблица 16. IC50 (M), IC90 (M) нейтрализации псевдочастиц и кратность изменения IC50 варианта омикрон SARS-CoV-2 в клетках Vero**

Шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2	mAb14256	mAb14315	mAb15160	mAb15160+mAb14315	mAb14256+mAb15160
IC50 (IC90, если предусмотрено) D614G (контроль)	5,33E-11 (4,08E-10)	4,97E-11	2,95E-11	4,76E-11	4,84E-11
IC50 (IC90, если предусмотрено) варианта омикрон	NC (NC)	1,45E-10	1,71E-11	6,47E-11	1,02E-10
FC IC50 (log10 FC) D614G (контроль)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)
FC IC50 варианта омикрон	<b><u>375,38 (2,57)</u></b>	2,91 (0,46)	0,58 (-)	1,36	2,10

(log10 FC)			0,24)	(0,13)	(0,32)
------------	--	--	-------	--------	--------

Таблица 16 (продолж.)

<b>Шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2</b>	<b>mAb14284</b>	<b>mAb14235</b>	<b>mAb14294</b>	<b>mAb14234</b>	<b>mAb14312</b>
D614G (контроль)	8,25E-12	3,79E-12	5,00E-12	2,38E-12	1,00E-12
Омикрон	1,03E-11	6,84E-12	6,67E-12	2,62E-12	7,94E-13
FC IC50 (log10 FC) D614G (контроль)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)
FC IC50 варианта омикрон (log10 FC)	1,25 (0,10)	1,81 (0,26)	1418,80 (3,15)	21,82 (1,34)	5287,59 (3,72)

Таблица 16 (продолж.)

<b>Шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2</b>	<b>mAb15170</b>	<b>mAb151 62</b>	<b>mAb151 50</b>	<b>mAb151 51</b>	<b>mAb151 59</b>	<b>mAb151 61</b>
D614G (контроль)	6,41E-12	4,31E-12	8,52E-13	7,78E-13	4,34E-12	1,92E-12
Омикрон	6,11E-12	7,25E-12	1,23E-12	2,44E-12	5,05E-12	1,08E-12
FC IC50 (log10 FC) D614G (контроль)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)
FC IC50 варианта омикрон (log10 FC)	37,20 (1,57)	27,88 (1,45)	392,47 (2,59)	3,14 (0,50)	214,77 (2,33)	160,43 (2,21)

<b>Шиповидный гликопротеин SARS-CoV-2</b>	<b>mAb15157</b>	<b>mAb15156</b>	<b>mAb14287</b>	<b>mAb14297</b>
D614G (контроль)	1,01E-12	4,62E-13	2,18E-12	9,72E-12
Омикрон	1,15E-12	4,96E-13	4,42E-12	NC
FC IC50 (log10 FC) D614G	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)

(контроль)				
FC IC50 варианта омикрон (log10 FC)	<b><u>19841,27</u></b> <b><u>(4,30)</u></b>	74,72 (1,87)	0,20 (-0,69)	<b><u>2058,67</u></b> <b><u>(3,31)</u></b>

Применяемый шиповидный белок варианта омикрон содержит SEQ ID NO: 1073 со следующими мутациями: A67V, Δ69-70, T95I, G142D/Δ143-145, Δ211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

NC: IC50 не рассчитывали по причине отсутствия активности

FC: кратность изменения рассчитывали по сравнению с контролем D614G

Значения, выделенные жирным шрифтом и подчеркнутые: кратность изменения составляет по меньшей мере данное значение, рассчитанное как самая высокая аналитическая концентрация/IC50 D614G; самая высокая концентрация в анализе составляла 2,00E-08.

**Таблица 17. IC50 (M) нейтрализации псевдочастиц и кратность изменения IC50 варианта омикрон (B.1.1.529/BA.1) SARS-CoV-2 в клетках Vero**

	mAb10933+mAb10987		mAb15160		mAb15160+mAb10933+mAb10987 в соотношении 2:1:1 (выведенные значения)	
Вариант <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> (M)	Кратность снижения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M)	Кратность снижения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M)	Кратность снижения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом <sup>b</sup>
Контроль	9,91E-	1,0	1,92E-	1,0	3,84E-	1,0

<b>D614G</b>	12		11		11	
<b>В.1.1.529/ВА.1 (омикрон)</b>	NC	>2018,98 <sup>c</sup>	3,18E- 11	1,65	6,36E- 11	3,3

<sup>a</sup> Аминокислотные замены по сравнению с S-белком линии Wuhan: **В.1.1.529/ВА.1** (A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F)

<sup>b</sup> Кратность снижения по сравнению с эталонным (эт.) вирусом D614G рассчитывали путем деления значения IC<sub>50</sub>, полученного для антитела(антител) в присутствии конкретного варианта, на значение IC<sub>50</sub>, полученное для антитела(антител) в присутствии эталонного вируса из того же анализа.

<sup>c</sup> Если значение IC<sub>50</sub> было невозможно точно рассчитать, изменение активности mAb в присутствии каждого мутанта рассчитывали путем деления максимальной протестированной концентрации антитела (20 нМ) на значение IC<sub>50</sub>, рассчитанное для эталонного VLP D614G. Фактическая кратность изменения составляет по меньшей мере таковую указанного значения.

Сокращения: NC, не рассчитано по причине слабой нейтрализации или ее отсутствия

**Таблица 18. Значения IC<sub>50</sub> и IC<sub>90</sub> для опосредованной mAb15160 нейтрализации проникновения псевдотипированного pVSV-Luc-SARS-CoV-2-S с вариантами S-белка в клетки Vero**

Вариант S-белка SARS-CoV-2	mAb15160			mAb10933 (казиривимаб)			mAb10987 (имдевимаб)			Казиривимаб+им девимаб		
	IC <sub>50</sub> [M]	IC <sub>90</sub> [M]	Кратность изменения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом	IC <sub>50</sub> [M]	IC <sub>90</sub> [M]	Кратность изменения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом	IC <sub>50</sub> [M]	IC <sub>90</sub> [M]	Кратность изменения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом	IC <sub>50</sub> [M]	IC <sub>90</sub> [M]	Кратность изменения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом
<b>Полные последовательности или ключевые остатки наблюдаемых<sup>a</sup> вариантов и других поливариантных линий</b>												
V.1.1.7	5,28E	2,21E-	1,15	2,26E-	2,23E	0,69	1,71E-	9,31E	0,41	1,11	9,09	0,46

(альфа)	-11	10		11	-10		11	-11		E-11	E-11	
B.1.351 (бета)	1,07E-11	1,70E-10	0,23	2,87E-09	2,68E-08	87,97	2,12E-11	4,43E-11	0,51	2,67E-11	2,54E-10	1,11
P.1 (гамма)	1,02E-11	6,55E-11	0,48	7,52E-09	3,16E-07	167,54	4,58E-12	6,46E-11	0,18	1,01E-11	7,63E-11	1,16
B.1.617.2 (дельта)	2,80E-11	1,55E-10	3,07	4,32E-12	4,23E-11	0,55	1,04E-11	2,11E-10	1,26	7,45E-12	5,02E-11	1,06
K417N+L 452R+T4 78K (AY.1 [дельта])	5,61E-12	1,04E-10	0,16	1,81E-11	5,01E-10	1,23	8,08E-12	1,46E-10	0,58	7,50E-12	5,53E-11	0,55
L145H+A 222V+L4 52R+T47 8K (AY4.2 [дельта])	2,32E-11	1,82E-10	1,73	1,15E-11	8,27E-11	0,70	3,60E-11	6,57E-10	1,94	1,55E-11	7,38E-11	1,51
L452R (B.1.427/ B.1.429 [эпсилон])	5,83E-11	2,24E-10	1,55	5,60E-11	3,17E-10	0,76	7,83E-11	7,26E-10	1,03	4,96E-11	1,64E-10	1,15
E484K (B.1.526 [йота])	5,97E-11	4,83E-10	2,84	2,49E-10	3,53E-09	5,55	2,62E-11	4,30E-10	1,01	3,20E-11	1,60E-10	3,67
B.1.617.1 (каппа)	2,98E-11	1,76E-10	2,98	1,14E-10	1,06E-09	22,12	1,51E-11	1,63E-10	1,68	2,45E-11	9,08E-11	3,07
F490S+L 452Q (C.37 [лямбда])	2,64E-11	2,35E-10	0,73	1,37E-11	1,73E-10	0,93	4,23E-11	5,72E-10	3,05	1,53E-11	1,23E-10	1,12
R346K+E	2,52E-11	2,95E-10	1,71	2,10E-10	1,74E-09	19,22	9,03E-11	1,00E-10	0,60	1,44E-11	1,54E-10	1,29

484K+N5 01Y (B.1.621 [мю])	-11	10		10	-09		12	-10		E-11	E-10	
BA.1 (омикрон )	1,84E-11	1,80E-10	1,05	NC	NC	>1731,60 <sup>b</sup>	NC	NC	>754,43 <sup>b</sup>	NC	NC	>1012,66 <sup>b</sup>
BA.1.1 (омикрон )	2,26E-11	1,57E-10	0,96	NC	NC	>1336,01 <sup>b</sup>	NC	NC	>1108,65 <sup>b</sup>	NC	NC	>1460,92 <sup>b</sup>
BA.2 (омикрон )	1,46E-11	1,53E-10	2,08	6,80E-09	8,04E-08	461,82	2,19E-09	1,99E-08	158,12	2,60E-09	1,82E-08	190,26
BA.2.12.1 (омикрон )	5,63E-11	4,67E-10	2,22	NC	NC	>702,26	3,18E-09	1,79E-08	137,46	4,77E-09	1,71E-08	275,13
BA.3 (омикрон )	6,06E-11	1,16E-09	3,34	NC	NC	1258,65	NC	NC	899,69	NC	NC	1456,66
BA.4/BA. 5 (омикрон )	NC	NC	>701,48	NC	NC	652,76	1,38E-09	1,10E-08	54,10	3,67E-09	1,91E-08	200,81
N439K+E 484K (AV.1)	3,57E-11	4,00E-10	3,92	1,22E-10	1,98E-09	15,58	NC	NC	>2417,79 <sup>b</sup>	4,23E-10	2,99E-09	60,04
N440K+E 484K (B.1.619, B.1.619.1 , B.1.625)	3,25E-11	4,37E-10	3,57	2,03E-10	2,41E-09	25,89	1,85E-09	1,07E-07	223,53	2,76E-10	1,60E-09	39,20
C.1.2	3,75E-11	2,03E-10	2,79	1,76E-10	1,22E-09	10,69	8,62E-12	8,51E-11	0,46	1,57E-11	8,03E-11	1,53



Все варианты с одной мутацией												
Y145H	1,88E-11	1,03E-10	1,40	1,61E-11	7,83E-11	0,98	2,13E-11	1,51E-10	1,15	1,46E-11	4,36E-11	1,43
W152C	1,24E-11	1,60E-10	0,34	4,99E-12	1,37E-10	0,34	9,60E-12	1,05E-10	0,69	8,86E-12	1,01E-10	0,65
V308L	2,86E-11	2,58E-10	0,79	1,39E-11	1,46E-10	0,95	1,62E-11	1,60E-10	1,17	1,23E-11	1,05E-10	0,90
G339D	5,47E-11	2,42E-10	1,46	2,54E-11	2,26E-10	0,94	2,52E-11	1,98E-10	1,00	2,22E-11	9,66E-11	1,43
E340A	2,16E-11	2,02E-10	0,74	2,36E-11	1,10E-10	0,78	2,13E-11	2,26E-10	0,59	1,48E-11	1,02E-10	1,22
E340K	2,54E-11	1,81E-10	0,86	1,98E-11	1,95E-10	0,65	1,63E-11	4,20E-10	0,45	1,13E-11	1,36E-10	0,93
R346K	3,95E-11	2,56E-10	2,99	2,45E-11	1,48E-10	1,44	2,90E-11	1,85E-10	2,51	2,10E-11	8,42E-11	2,39
R346S	3,21E-11	1,65E-10	1,36	2,31E-11	1,34E-10	1,54	2,76E-11	2,28E-10	1,53	1,90E-11	8,63E-11	1,39
S371L	2,62E-10	1,01E-09	7,00	1,37E-10	3,99E-10	5,07	1,78E-10	6,48E-10	7,07	9,21E-11	2,52E-10	5,96
A372T	3,00E-12	1,57E-10	0,16	2,01E-13	7,46E-12	0,05	4,09E-12	8,55E-11	0,35	3,46E-12	4,35E-11	0,35
S373P	3,58E-11	1,66E-10	0,96	1,90E-11	1,07E-10	0,71	1,88E-11	1,16E-10	0,74	1,26E-11	7,11E-11	0,82
S375F	1,72E-11	7,65E-11	0,46	8,68E-12	1,13E-10	0,32	7,45E-12	2,75E-11	0,30	5,17E-12	4,04E-11	0,33
D389Y	6,90E-12	6,82E-11	0,17	2,24E-12	3,73E-11	0,12	5,74E-12	8,36E-11	0,41	4,69E-12	3,96E-11	0,24
D405N	3,26E-11	2,10E-10	1,38	3,06E-11	2,69E-10	2,04	1,29E-11	1,78E-10	0,71	1,73E-11	7,98E-11	1,27
E406D	1,91E-11	2,51E-10	1,91	5,69E-10	5,05E-09	110,30	2,08E-11	4,32E-10	2,31	3,67E-11	4,50E-10	4,60
E406Q	2,05E-11	1,72E-10	2,07	1,07E-09	6,74E-09	255,89	1,12E-11	1,63E-10	2,32	2,10E-11	2,99E-10	11,37

K417N	2,47E-11	2,29E-10	1,27	8,96E-11	1,15E-09	8,74	6,22E-12	7,65E-11	1,35	1,35E-11	5,16E-11	1,54
K417R <sup>c</sup>	5,04E-12	1,96E-11	2,37	4,10E-09	2,96E-08	61,23	2,92E-11	2,92E-10	1,70	1,24E-10	6,59E-10	2,45
N439K	2,13E-11	1,06E-10	0,57	4,47E-11	4,31E-10	0,60	1,77E-08	1,12E-07	231,51	7,25E-11	2,50E-10	1,69
N440D	5,41E-11	3,94E-10	2,28	1,69E-11	2,09E-10	1,04	1,92E-09	1,42E-08	119,13	6,71E-11	4,36E-10	4,90
N440K	2,44E-11	2,06E-10	1,26	1,02E-11	1,22E-10	0,99	1,34E-09	1,57E-08	291,40	1,88E-11	3,28E-10	2,15
V445T	2,23E-11	1,85E-10	0,94	2,27E-11	1,82E-10	1,52	7,25E-09	6,14E-08	401,72	4,86E-11	4,00E-10	3,55
G446D	1,58E-11	2,80E-10	0,44	1,75E-11	1,79E-10	1,19	7,66E-09	3,38E-08	553,07	3,52E-11	2,71E-10	2,58
G446R	2,59E-11	1,72E-10	1,09	1,09E-11	1,05E-10	0,68	4,41E-09	4,26E-08	273,91	4,36E-11	2,74E-10	3,18
G446S	1,13E-11	1,74E-10	0,58	8,70E-12	7,95E-11	0,85	4,24E-09	1,61E-08	920,25	1,95E-11	2,24E-10	2,23
Y449F	2,03E-11	2,25E-10	0,64	8,48E-12	6,34E-11	0,59	1,07E-11	9,56E-11	0,96	6,23E-12	4,90E-11	0,82
Y449H	3,68E-11	2,12E-10	1,26	2,74E-11	1,56E-10	0,91	3,11E-12	6,68E-11	0,09	1,42E-11	1,43E-10	1,17
Y449N	2,68E-11	2,64E-10	1,13	1,23E-11	1,16E-10	0,82	5,14E-12	3,84E-11	0,28	7,83E-12	3,38E-11	0,57
N450K	4,75E-11	2,88E-10	0,83	4,40E-11	1,97E-10	0,91	2,95E-11	1,60E-10	0,84	3,18E-11	1,07E-10	0,91
L452R	5,83E-11	2,24E-10	1,55	5,60E-11	3,17E-10	0,76	7,83E-11	7,26E-10	1,03	4,96E-11	1,64E-10	1,15
L455F	3,15E-11	3,00E-10	0,78	7,69E-09	9,21E-08	426,00	1,93E-11	1,05E-10	1,39	2,73E-11	2,94E-10	1,39
K458N	4,50E-11	2,76E-10	1,86	1,76E-11	1,89E-10	1,14	1,92E-11	1,38E-10	1,60	1,39E-11	7,82E-11	2,58
K458R	2,20E-11	1,94E-10	2,77	7,59E-11	1,09E-10	1,36	7,71E-11	1,57E-10	0,96	6,58E-11	9,08E-10	1,28

	-11	10		12	-10		12	-10		E-12	E-11	
A475V	1,47E-11	1,09E-10	0,61	1,48E-11	1,49E-10	0,96	1,05E-11	8,96E-11	0,88	8,43E-12	5,26E-11	1,56
S477N	3,78E-11	1,47E-10	1,01	9,78E-11	4,22E-10	1,32	6,54E-11	4,44E-10	0,86	4,15E-11	1,68E-10	0,97
S477R	3,87E-11	2,16E-10	1,60	1,29E-11	1,14E-10	0,84	3,19E-11	1,70E-10	2,67	1,19E-11	6,78E-11	2,19
T478I	4,19E-11	2,76E-10	1,73	2,44E-11	1,84E-10	1,58	2,42E-11	1,73E-10	2,02	1,58E-11	9,96E-11	2,93
T478K	2,45E-11	1,87E-10	1,26	7,11E-12	9,04E-11	0,69	1,23E-11	2,96E-10	2,66	6,28E-12	6,43E-11	0,72
P479S	2,63E-11	1,88E-10	1,09	2,31E-11	1,76E-10	1,50	2,12E-11	1,56E-10	1,77	1,03E-11	6,23E-11	1,90
E484A	5,09E-11	2,73E-10	1,36	1,03E-10	7,12E-10	3,83	1,10E-11	1,04E-10	0,43	1,87E-11	1,04E-10	1,21
E484K	5,97E-11	4,83E-10	2,84	2,49E-10	3,53E-09	5,55	2,62E-11	4,30E-10	1,01	3,20E-11	1,60E-10	3,67
G485S	2,30E-11	1,31E-10	0,97	4,24E-11	3,46E-10	2,83	1,23E-11	1,10E-10	0,68	1,93E-11	6,01E-11	1,41
F486V	NC	NC	>531,21 <sup>b</sup>	NC	NC	>269,61 <sup>b</sup>	5,75E-11	2,40E-10	0,75	9,85E-11	3,68E-10	2,29
Y489H	2,53E-09	6,61E-09	121,48	NC	NC	>2311,60 <sup>b</sup>	3,55E-12	7,16E-11	0,35	2,15E-11	2,42E-10	2,57
F490L	5,68E-11	2,08E-10	1,94	2,96E-11	1,69E-10	0,98	2,37E-11	1,51E-10	0,65	1,43E-11	1,53E-10	1,18
F490S	1,76E-11	2,69E-10	0,60	2,53E-11	1,45E-10	0,84	7,24E-12	4,51E-10	0,20	1,65E-11	1,81E-10	1,36
F490Y	1,86E-11	1,67E-10	0,79	9,70E-12	1,47E-10	0,65	1,33E-11	1,51E-10	0,74	1,62E-11	7,39E-11	1,18
Q493E	8,85E-12	6,10E-11	1,11	NC	NC	>3588,73 <sup>b</sup>	1,34E-11	8,69E-11	1,67	3,05E-11	2,69E-10	5,95
Q493K	4,57E-11	6,68E-10	3,40	6,25E-09	1,31E-07	378,67	1,77E-11	1,53E-10	0,95	4,22E-11	3,40E-10	4,11

Q493R	9,47E-11	5,79E-10	4,88	8,68E-10	8,94E-09	84,71	1,76E-11	1,12E-10	3,82	2,79E-11	2,56E-10	3,18
G496S	4,53E-11	1,72E-10	1,21	2,25E-11	1,07E-10	0,83	1,28E-10	9,49E-10	5,08	2,66E-11	9,64E-11	1,72
Q498R	4,72E-11	2,55E-10	1,26	1,89E-11	2,02E-10	0,70	1,93E-11	2,00E-10	0,77	1,53E-11	7,85E-11	0,99
T500A	1,18E-12	6,09E-10	0,12	3,74E-12	3,45E-10	0,90	4,91E-11	4,77E-10	10,21	9,85E-12	1,05E-10	5,32
T500F	8,35E-12	1,97E-10	0,84	2,76E-12	8,39E-11	0,66	1,70E-12	2,56E-11	0,35	2,54E-12	1,90E-11	1,37
N501Y	5,40E-11	2,79E-10	2,78	2,13E-11	2,08E-10	2,08	6,85E-12	8,63E-11	1,49	1,03E-11	5,18E-11	1,17
Y505F	4,34E-11	3,08E-10	1,07	2,06E-11	2,27E-10	1,14	1,84E-11	1,50E-10	1,32	1,62E-11	1,10E-10	0,82
Y505H	2,84E-11	1,64E-10	0,76	1,40E-11	8,52E-11	0,52	9,54E-12	5,75E-11	0,38	1,40E-11	5,52E-11	0,91

<sup>a</sup> Полные последовательности и/или ключевые остатки S-белка наблюдаемых вариантов; полные последовательности S-белка: **B.1.1.7** (H69del, V70del, Y145del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), **B.1.351** (D80Y, D215G, L241del, L242del, A243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V), **P.1** (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F), **B.1.617.2** (T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N), **B.1.617.1** (T95I, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H), **BA.1** (A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F), **BA.1.1** (BA.1+R346K), **BA.2** (T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K); ключевые остатки S-белка: **AY.1** (K417N+L452R+T478K), **AY4.2** (Y145H+A222V+L452R+T478K), **B.1.427/B.1.429** (L452R), **B.1.526** (E484K), **B.1.621** (R346K+E484K+N501Y), **AV.1** (N439K+E484K), **B.1.619/B.1.619.1/B.1.625** (N440K+E484K), **C.1.2** (Y449H+E484K+N501Y).

<sup>b</sup> Если значение IC<sub>50</sub> было невозможно точно рассчитать, изменение активности mAb в присутствии каждого мутанта рассчитывали путем деления максимальной протестированной концентрации антитела (20 нМ) на значение IC<sub>50</sub>, рассчитанное для казиривимаба, имдевимаба или казиривимаба+имдевимаб в присутствии эталонных

псевдочастиц рVSV-SARS-CoV-2-S.

<sup>c</sup> Значения IC<sub>50</sub> и IC<sub>90</sub> для нейтрализации данного варианта с помощью mAb15160 и имдевимаба сравнивали с наборами данных по эталонным вирусам, отличными от данных по казиривимабу и казиривимабу+имдевимаб.

del: делеция; ins: вставка; NA: не применимо; NC: не рассчитано по причине слабой нейтрализации или ее отсутствия; NT: не тестировали

Кратность изменения рассчитывали по сравнению с контролем D614G

**Таблица 19.** Обобщенные данные по значениям IC<sub>50</sub> и IC<sub>90</sub> для опосредованной REGN14284 нейтрализации проникновения псевдотипированного рVSV-Luc-SARS-CoV-2-S с вариантами S-белка в клетки Vero

Вариант белка SARS-CoV-2 S	IC <sub>50</sub> [M]	IC <sub>90</sub> [M]	Кратность изменения IC <sub>50</sub> по сравнению с эт. вирусом	
<b>Полные последовательности или ключевые остатки наблюдаемых<sup>a</sup> вариантов и других поливариантных линий</b>				
Альфа	B.1.1.7 <sup>a</sup>	1,14E-11	7,58E-11	1,14
Бета	B.1.351 <sup>a</sup>	9,73E-12	6,15E-11	0,98
Гамма	P.1 <sup>a</sup>	8,34E-12	7,52E-11	0,84
Дельта	B.1.617.2 <sup>a</sup>	6,09E-12	6,07E-11	0,69
	K417N+L452R+T478K (AY.1) *	3,42E-12	3,53E-11	0,50
	Y145H+A222V+L452R+T478K (AY4.2)	2,53E-11	2,34E-10	0,75
Эпсилон	W152C+L452R (B.1.427/B.1.429)	1,28E-11	9,23E-11	1,18
Йота	E484K <sup>(B.1.526)</sup>	5,40E-11	5,30E-10	1,61
Каппа	B.1.617.1 <sup>a</sup>	4,24E-11	3,84E-10	1,26
Лямбда	F490S+L452Q (C.37) *	1,20E-11	1,58E-10	1,17
Мю	R346K+E484K+N501Y (B.1.621)	9,89E-12	8,66E-11	0,99
Омикрон	BA.1 <sup>a</sup> *	8,86E-12	1,09E-10	1,63
	BA.1.1 <sup>a</sup>	1,00E-11	1,03E-10	0,58

	BA.2 <sup>a</sup> *	1,13E-11	1,54E-10	0,98
	BA.2.12.1 <sup>a</sup> *	2,55E-11	2,12E-10	1,40
	BA.3 <sup>a</sup>	2,22E-11	4,41E-10	2,52
	BA.4/BA.5 <sup>a</sup> *	1,85E-11	1,89E-10	0,79
NA	C.1.2	3,16E-11	3,20E-10	0,94
<b>Все варианты с одной мутацией</b>				
	W152C	9,40E-12	6,46E-11	0,81
	S247R	3,70E-12	3,53E-11	0,90
	V308L	1,38E-11	1,30E-10	1,19
	N334D	6,69E-12	1,75E-10	1,01
	G339D	4,01E-11	2,86E-10	1,68
	E340A	1,43E-11	1,28E-10	1,86
	E340K	1,16E-11	8,07E-11	1,51
	R346K	1,04E-11	9,43E-11	1,41
	R346S	2,73E-11	1,05E-10	1,59
	S371F	4,66E-11	2,80E-10	12,75
	S371Y	4,00E-11	3,21E-10	7,78
	A372T	1,16E-11	1,14E-10	1,56
	T376A	2,64E-12	4,44E-11	0,72
	T376S	1,54E-11	1,59E-10	0,65
	D405N	8,15E-12	7,93E-11	0,47
	E406W	1,67E-11	4,82E-10	1,91
	R408S	9,12E-12	6,38E-11	2,49
	K417T	6,45E-12	7,44E-11	1,76
	Y421F	4,47E-12	8,04E-11	0,51
	N439K	4,13E-11	8,23E-10	1,98
	N439V	1,59E-11	1,97E-10	0,76
	N440D	5,16E-11	5,34E-10	2,47
	N440K	3,09E-11	7,31E-10	1,48
	L441F	1,80E-11	1,36E-10	0,86
	L441Q	2,78E-11	2,69E-10	1,33
	K444L	NC	NC	>957,40 <sup>b</sup>
	K444M	5,23E-10	5,92E-09	25,03

K444N	NC	NC	>957,40 <sup>b</sup>
K444Q	4,93E-09	5,90E-08	236,00
K444R	4,33E-12	4,92E-11	1,54
K444T	NC	NC	>5599,10 <sup>b</sup>
V445A	1,88E-10	2,81E-09	57,18
V445T	9,18E-10	8,56E-09	53,44
G446D	2,34E-10	1,94E-09	20,28
G446R	3,37E-11	2,51E-10	10,23
G446S	8,96E-12	6,40E-11	2,72
G446V	3,38E-11	7,30E-10	9,46
G447V	2,35E-11	3,12E-10	8,34
N448S	2,62E-12	4,64E-11	0,30
Y449D	8,48E-12	1,01E-10	2,57
Y449F	7,32E-12	4,74E-11	0,85
Y449H	1,04E-11	8,45E-11	1,36
Y449N	7,92E-12	9,05E-11	0,46
Y449S	8,70E-12	8,60E-11	2,64
N450K	8,36E-12	1,19E-10	0,72
L452M	8,87E-12	6,13E-11	2,16
L452Q	2,61E-11	1,79E-10	1,10
L452R	5,49E-11	7,32E-10	1,63
F456L	5,87E-12	1,05E-10	0,67
Y473F	6,01E-12	8,57E-11	0,68
A475V	7,47E-12	8,37E-11	0,65
S477N	1,37E-11	2,02E-10	1,70
T478K	1,34E-11	1,69E-10	1,66
E484A	1,38E-11	1,74E-10	0,58
E484K	5,40E-11	5,30E-10	1,61
E484Q	3,04E-12	4,51E-11	0,35
G485S	8,52E-12	9,47E-11	0,50
G485V	9,62E-12	9,33E-11	1,10
F486S	1,79E-11	5,36E-10	2,03
F486V	6,23E-11	3,18E-10	7,72
Y489H	8,93E-13	4,43E-11	0,15

F490L	2,12E-11	1,41E-10	2,76
F490S	2,04E-11	1,19E-10	2,65
F490Y	1,20E-11	7,26E-11	0,70
Q498H	1,10E-11	1,41E-10	3,09
Q498R	2,24E-11	1,35E-10	0,94
T500A	1,46E-11	1,02E-10	4,07
T500F	8,56E-12	3,85E-11	2,40
T500N	2,28E-11	1,52E-10	3,45
N501T	5,57E-12	3,47E-11	1,69
N501Y	1,22E-11	1,42E-10	1,51
Y505H	2,46E-11	2,00E-10	1,03

\* Значения, показанные для указанного варианта/эталонного вируса, представляют собой среднее геометрическое значение из по меньшей мере 3 повторных анализов.

<sup>a</sup> Оценивали полные последовательности S-белка и/или ключевые остатки наблюдаемых вариантов. Оцененные ключевые остатки и представляемые ими линии показаны в таблице. Полные последовательности отмечены в таблице сноской «а» и содержат следующие замены в эталонной последовательности S-белка Wuhan-Hu-1: **B.1.1.7** (H69del, V70del, Y145del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), **B.1.351** (D80Y, D215G, L241del, L242del, A243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V), **P.1** (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F), **B.1.617.2** (T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N), **B.1.617.1** (T95I, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H), **BA.1** (A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F), **BA.1.1** (BA.1+R346K), **BA.2** (T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K), **BA.2.12.1** (BA.2+L452Q), **BA.3** (G142D, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, D614G, H655Y, N679K, P681H, D796Y, Q954H, N969K), **BA.4/BA.5** (обе линии характеризуются идентичной последовательностью S-белка [T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K])

<sup>b</sup> Если значение IC<sub>50</sub> было невозможно точно рассчитать, изменение активности mAb в присутствии каждого мутантного вируса рассчитывали путем деления максимальной протестированной концентрации антитела (20 нМ) на значение IC<sub>50</sub>, рассчитанное для антитела в присутствии эталонных псевдочастиц pVSV-SARS-CoV-2-S.



del: делеция; ins: вставка; NC: не рассчитано по причине слабой нейтрализации или ее отсутствия

mAb14284 тестировали в диапазоне концентраций от примерно 300 фМ до 20 нМ. Кратность изменения по сравнению с эталонным (эт.) вирусом рассчитывали путем деления значения  $IC_{50}$ , определенного для антитела в присутствии варианта частицы, на значение  $IC_{50}$ , определенное для антитела в присутствии эталонных псевдочастиц (псевдотипированный pVSV-SARS-CoV-2 с мутацией D614G) из того же анализа.

**Пример 5. Антитела к SARS-CoV-2 блокируют связывание RBD с hACE2, как определено посредством ELISA**

[000212] Анализ блокирования на основе ELISA применяли для определения способности антител к SARS-CoV-2 блокировать связывание рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного белка SARS-COV-2 с его рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 человека (hACE2).

[000213] Белок SARS-CoV-2, используемый в данном анализе, состоял из части рецепторсвязывающего домена (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2 (аминокислоты Arg319 - Phe541), экспрессируемого с С-концевой мус-мус-6-гистидиновой меткой (SARS-CoV-2 RBD.mmh). Человеческий белок ACE-2, применяемый в экспериментах, приобретали в R&D Systems, при этом он содержал часть внеклеточного домена человеческого ACE-2 (аминокислоты Leu18 - Ser740) и С-концевую гистидиновую метку, состоящую из 10 остатков гистидина (hACE-2-10His; для ACE2 номер доступа NCBI Q9BYF1).

[000214] Эксперименты проводили с применением следующей процедуры. Рецептор hACE-2-10His вносили в виде покрытия в концентрации 2 мкг/мл в PBS в 96-луночный микротитровальный планшет на ночь при 4°C. Сайты неспецифического связывания затем блокировали с применением 0,5% (вес/объем) раствора BSA в PBS. В других микротитровальных планшетах постоянное количество белка RBD.mmh SARS-CoV-2, составляющее 300 пМ, связывали в течение одного часа с антителами к SARS-COV-2-S или нерелевантным контрольным антителом IgG1 человека при разбавлениях от 1,7 пМ до 100 нМ в PBS+0,5% BSA. Фиксированную концентрацию RBD SARS-CoV-2 выбирали таким образом, чтобы она была близка к концентрации, которая обеспечивала 50% максимального связывания (значение  $EC_{50}$ ) с прикрепленным к планшету hACE-2. Комплексы антитело-белок переносили в микротитровальный планшет, покрытый hACE-2-10His. После инкубации в течение 1 часа при комнатной температуре лунки промывали и выявляли связанный с планшетом RBD.mmh SARS-COV-2 с помощью поликлонального козьего антитела к мус, конъюгированного с пероксидазой хрена (HRP) (NovusBio). Затем планшеты обрабатывали с применением раствора субстрата TMB (BD Biosciences, № 51-2606КС и № 51-2607КС) в соответствии с процедурой, рекомендованной производителем, и измеряли поглощение при 450 нм на планшет-ридере Victor X5 (PerkinElmer, Шелтон, Коннектикут).

[000215] Анализ данных по связыванию проводили с использованием

сигмоидальной модели зависимости доза-ответ в программном обеспечении Prism™ (GraphPad). В качестве показателя блокирующей активности использовали рассчитанное значение IC50, определяемое как концентрация антитела, необходимая для блокирования 50% связывания RBD SARS-CoV-2 с hACE2, которым покрыт планшет. Процент блокирования антитела к SARS-CoV-2-S при заданной концентрации рассчитывали на основе следующей формулы:

$$\% \text{ блокирования} = 100 - \left( \frac{[\text{экспериментальный сигнал (наибольшая концентрация Ab)} - \text{фоновый сигнал (буфер)}]}{[\text{максимальный сигнал (только hEGF.mFc)} - \text{фоновый сигнал (буфер)}]} \right) \cdot 100$$

[000216] Антитела, которые блокировали связывание на 50% или меньше при самой высокой протестированной концентрации, классифицировали как неблокирующие, и для этих антител не были представлены значения IC50.

[000217] Способность антител к SARS-CoV-2 блокировать связывание RBD SARS-CoV-2 с человеческим ACE2 оценивали с применением блокирующего ELISA. В данном анализе 300 пМ RBD.mmh SARS-COV-2 титровали с широким диапазоном концентраций антитела к SARS-COV-2-S. Оценивали подавление связывания RBD SARS-COV-2 с hACE-2 в присутствии антитела к SARS-COV-2. Связанный с планшетом RBD.mmh SARS-COV-2 выявляли с помощью конъюгированного с HRP козьего антитела к мус. Значения IC50 и максимальное блокирование при самых высоких протестированных концентрациях антител к SARS-COV-2 обобщены в таблице 20.

[000218] Из пятидесяти шести протестированных антител сорок два демонстрировали зависимое от концентрации антитела блокирование связывания RBD SARS-COV-2 с hACE-2 с максимальным блокированием в диапазоне от 61% до приблизительно 100% при самой высокой протестированной концентрации антител (100 нМ). Значения IC50 для идентифицированных блокирующих антител находились в диапазоне от 102 пМ до 19,7 нМ. Остальные четырнадцать антител демонстрировали менее чем 50% блокирующую активность при самой высокой протестированной концентрации, и их классифицировали как неблокирующие. Изотипический контроль, mAb193281, также применяли в качестве контроля.

**Таблица 20. Блокирующая активность антител к SAR-COV-2-S в отношении связывания конъюгата RBD шиповидного белка с hFc с иммобилизованным человеческим ACE-2**

№ mAb	Блокирование антителом связывания 300 пМ SARS-COV-2.mmh с hACE-2
-------	--

	IC <sub>50</sub> , М	% блокирования при концентрации mAb, составляющей 100 нМ
mAb13457	1,97E-08	75
mAb13458	8,73E-10	81
mAb13459	4,43E-09	78
mAb14230	9,97E-09	85
mAb14231	Неблок.	2
mAb14232	1,80E-08	87
mAb14233	Неблок.	-7
mAb14234	4,62E-09	92
mAb14235	2,34E-10	96
mAb14247	4,46E-10	95
mAb14248	Неблок.	-12
mAb14249	Неблок.	-12
mAb14255	1,57E-10	92
mAb14256	4,80E-10	95
mAb14257	3,65E-10	95
mAb14258	1,21E-10	93
mAb14259	1,03E-08	89
mAb14260	1,27E-10	96
mAb14280	1,74E-09	98
mAb14281	3,97E-10	100
mAb14282	5,02E-10	96
mAb14283	3,73E-10	97
mAb14284	3,67E-10	98
mAb14285	1,70E-09	96
mAb14286	6,41E-10	94
mAb14287	Неблок.	2
mAb14288	Неблок.	5
mAb14290	Неблок.	-1
mAb14289	3,78E-10	98
mAb14291	Неблок.	-8

mAb14292	2,54E-10	95
mAb14293	Неблок.	-1
mAb14294	2,44E-10	94
mAb14295	Неблок.	5
mAb14296	Неблок.	20
mAb14297	Неблок.	16
mAb14312	1,34E-10	98
mAb14313	1,64E-08	63
mAb14314	Неблок.	21
mAb14315	1,72E-08	61
mAb14316	Неблок.	-9
mAb15156	2,69E-10	103
mAb15157	3,57E-10	103
mAb15158	3,09E-10	103
mAb15159	1,56E-10	102
mAb15160	2,04E-10	96
mAb15161	5,84E-10	94
mAb15162	7,56E-10	95
mAb15163	2,17E-10	95
mAb15164	2,45E-10	99
mAb15165	1,89E-10	99
mAb15166	4,75E-10	98
mAb15167	1,06E-09	96
mAb15170	1,02E-10	82
mAb15150	2,54E-10	98
mAb15151	6,41E-10	98
mAb193281	Неблок.	15
mAb193281	Неблок.	16

Неблок.: неблокирующее - % блокирования составляет 50% или меньше.

**Пример 6. Чувствительность к pH связывания моноклональных антител к SARS-CoV-2-S с мономерными реагентами RBD SARS-CoV-2-S, измеренная при 37°C**

[000219] Константы скорости диссоциации ( $k_d$ ) для 56 очищенных моноклональных антител к SARS-CoV-2-S в нейтральных и кислых условиях pH определяли с



		pH 7,4 (RU)	(1/с)	при рН 7,4 (мин)	(RU)	pH 7,4 (RU)	(1/с)	(мин)	pH 6,0
mAb14 284	386,5	146,9	6,24 E-04	18,5	369,4	144,5	5,74E -04	20,1	0,9
mAb14 312	276,1	95,2	8,59 E-04	13,5	257,6	94,8	1,77E -03	6,5	2,1
mAb14 294	222,4	83,2	9,20 E-04	12,6	207	91,1	5,65E -04	20,5	0,6
mAb14 315	238	83,3	9,80 E-04	11,8	217,5	82,5	9,46E -04	12,2	1
mAb14 292	241,2	73,4	1,41 E-03	8,2	218,6	74	1,78E -03	6,5	1,3
mAb14 235	202,9	71,2	1,48 E-03	7,8	185,2	80,8	1,14E -03	10,1	0,8
mAb14 247	137,5	40,8	1,58 E-03	7,3	107,4	43,8	1,67E -03	6,9	1,1
mAb13 458	290,7	96,5	1,61 E-03	7,2	265,5	98,6	1,99E -03	5,8	1,2
mAb14 283	246,6	87,7	1,69 E-03	6,9	224,5	86,3	2,00E -03	5,8	1,2
mAb14 289	246,7	86,1	1,85 E-03	6,2	224	84	2,72E -03	4,2	1,5
mAb14 260	208	74,5	1,88 E-03	6,2	192,7	83	1,66E -03	6,9	0,9
mAb14 258	245,1	85,9	2,13 E-03	5,4	221,1	85	5,48E -04	21,1	0,3
mAb13 457	309	103,3	2,14 E-03	5,4	279,3	100,8	3,09E -03	3,7	1,5
mAb14	133,8	37,9	2,21	5,2	103	44,5	1,43E	8,1	0,6

234			E-03				-03		
mAb13 459	301,6	106,8	2,29 E-03	5,1	290	114,8	2,39E -03	4,8	1,1
mAb14 313	275,7	94,2	2,51 E-03	4,6	255	97,1	4,10E -03	2,8	1,6
mAb14 255	288,4	97,5	4,93 E-03	2,3	262,3	96,4	5,13E -03	2,3	1
mAb14 281	256,9	83,5	6,59 E-03	1,8	233,5	85,2	7,34E -03	1,6	1,1
mAb14 230	224,5	67,6	7,71 E-03	1,5	193,5	70,7	7,97E -03	1,4	1,1
mAb14 257	234,8	82,3	7,78 E-03	1,5	220,2	91,3	8,42E -03	1,4	1,1
mAb14 286	259	84,3	9,68 E-03	1,2	234,5	87,2	9,99E -03	1,2	1
mAb14 256	258,4	80,2	1,11 E-02	1	234,3	84,4	9,55E -03	1,2	0,8
mAb14 282	215,3	73,5	1,26 E-02	0,9	199,9	83,5	9,85E -03	1,2	0,8
mAb14 280	255	72,4	2,40 E-02	0,5	230,3	78,4	1,90E -02	0,6	0,8
mAb14 285	213	64,2	2,58 E-02	0,4	200,2	77,1	1,44E -02	0,8	0,5
mAb14 232	58,1	8,2	3,11 E-02	0,4	34,4	23	1,24E -02	0,9	0,4
mAb14 259	233,1	12	IC	IC	210,5	16,7	IC	IC	IC
mAb14 314	255,1	5,8	IC	IC	244,4	12,5	IC	IC	IC
mAb14 231	272	0,1	NB	NB	244,5	5	NB	NB	NB
mAb14 233	197	1,7	NB	NB	164,3	3,3	NB	NB	NB

mAb14 248	230,5	0,9	NB	NB	205,6	5,5	NB	NB	NB
mAb14 249	215,1	0,2	NB	NB	198,1	8,7	NB	NB	NB
mAb14 287	254,4	1,1	NB	NB	233	4,3	NB	NB	NB
mAb14 288	216,2	0,9	NB	NB	201,3	8,8	NB	NB	NB
mAb14 290	245	0,3	NB	NB	223,1	5,1	NB	NB	NB
mAb14 291	200,5	0,9	NB	NB	185	9,5	NB	NB	NB
mAb14 293	257,1	1,4	NB	NB	233,3	5,8	NB	NB	NB
mAb14 295	259,7	2,1	NB	NB	239,1	1,6	NB	NB	NB
mAb14 296	276,5	1,7	NB	NB	257,1	4,1	NB	NB	NB
mAb14 297	229	2,2	NB	NB	214,7	9,3	NB	NB	NB
mAb14 316	201,7	2,1	NB	NB	180,1	5,6	NB	NB	NB
mAb15 156	268,5	92,6	6,73 E-03	1,7	258,3	96,4	9,70E -03	1,2	1,4
mAb15 157	311,9	106,3	4,05 E-03	2,9	301,7	107,8	7,66E -03	1,5	1,9
mAb15 158	306,9	111,4	3,10 E-04	37	294,7	118,1	2,90E -04	40,1	0,9
mAb15 159	92,9	31,9	2,31 E-04	50	79,8	36,3	4,12E -04	28,1	1,8
mAb15 160	178,8	58,2	2,18 E-03	5,3	164,8	59,9	2,83E -03	4,1	1,3
mAb15 161	121,5	39,8	1,13 E-03	10,3	106,2	43,7	1,07E -03	10,8	0,9



mAb15 162	330,8	116,4	3,00 E-03	3,9	321,2	120,1	3,54E -03	3,3	1,2
mAb15 163	230,9	81,9	4,94 E-04	23,4	211,7	82,4	1,04E -03	11,1	2,1
mAb15 164	400,6	144,9	2,26 E-03	5,1	398,3	154,4	2,10E -03	5,5	0,9
mAb15 165	290,4	110	1,64 E-03	7,1	279,8	115	1,28E -03	9,1	0,8
mAb15 166	244,5	65,2	3,00 E-02	0,4	234,8	66	3,01E -02	0,4	1
mAb15 167	419,3	117,5	2,08 E-02	0,6	415,8	124,2	1,62E -02	0,7	0,8
mAb15 170	309,8	120,5	1,07 E-04	108,4	304,6	128,6	8,00E -05	144, 5	0,7
mAb15 150	246,1	87,8	1,12 E-04	103,4	233,4	89,7	3,81E -05	303, 5	0,3
mAb15 151	611,4	219,4	6,80 E-03	1,7	612,7	227,1	4,54E -03	2,5	0,7
mAb19 32	314	0,6	NB	NB	294,3	7,7	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

**Таблица 22. Сравнение константы скорости диссоциации и полупериода диссоциации взаимодействия мономерного RBD-ММН SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1069) с моноклональными антителами к SARS-CoV-2 при pH 7,4 и pH 5,0 при 37°C.**

Захватное мAb	Уровень захвата мAb (RU)	RBD.m mh, связанный при pH 7,4 (RU)	kd при pH 5,0 (1/c)	t <sup>1/2</sup> при pH 5,0 (мин)	Уровень захвата мAb (RU)	RBD.m mh, связанный при pH 7,4 (RU)	Kd при pH 5,0 (1/c)	t <sup>1/2</sup> при pH 5,0 (мин)	Соотношение t <sup>1/2</sup> при pH 7,4 и pH 5,0
mAb14 284	386,5	146,9	6,24 E-04	18,5	387,2	158,8	7,36 E-04	15,7	1,2

mAb14 312	276,1	95,2	8,59 E-04	13,5	274,5	96,7	5,58 E-03	2,1	6,4
mAb14 294	222,4	83,2	9,20 E-04	12,6	210,4	97,6	4,52 E-04	25,5	0,5
mAb14 315	238	83,3	9,80 E-04	11,8	228,3	101,2	7,00 E-04	16,5	0,7
mAb14 292	241,2	73,4	1,41 E-03	8,2	229,2	85	2,19 E-03	5,3	1,5
mAb14 235	202,9	71,2	1,48 E-03	7,8	184,9	80,8	1,19 E-03	9,7	0,8
mAb14 247	137,5	40,8	1,58 E-03	7,3	107,1	51,9	1,91 E-03	6,1	1,2
mAb13 458	290,7	96,5	1,61 E-03	7,2	270,3	90,9	4,01 E-03	2,9	2,5
mAb14 283	246,6	87,7	1,69 E-03	6,9	237,7	91,7	5,12 E-03	2,3	3
mAb14 289	246,7	86,1	1,85 E-03	6,2	235,5	89,3	4,60 E-03	2,5	2,5
mAb14 260	208	74,5	1,88 E-03	6,2	193,8	82,4	2,02 E-03	5,7	1,1
mAb14 258	245,1	85,9	2,13 E-03	5,4	230,8	103,4	5,08 E-04	22,7	0,2
mAb13 457	309	103,3	2,14 E-03	5,4	293,7	104,7	4,52 E-03	2,6	2,1
mAb14 234	133,8	37,9	2,21 E-03	5,2	98,5	40,4	1,66 E-03	7	0,7
mAb13 459	301,6	106,8	2,29 E-03	5,1	293,9	105,8	3,70 E-03	3,1	1,6
mAb14 313	275,7	94,2	2,51 E-03	4,6	265,2	80,8	5,73 E-03	2	2,3
mAb14 255	288,4	97,5	4,93 E-03	2,3	274,8	94,1	6,35 E-03	1,8	1,3
mAb14 281	256,9	83,5	6,59 E-03	1,8	241	51,7	1,17 E-02	1	1,8

mAb14 230	224,5	67,6	7,71 E-03	1,5	201,1	60,3	9,24 E-03	1,3	1,2
mAb14 257	234,8	82,3	7,78 E-03	1,5	224,7	45,2	1,72 E-02	0,7	2,1
mAb14 286	259	84,3	9,68 E-03	1,2	246,3	82,4	6,64 E-03	1,7	0,7
mAb14 256	258,4	80,2	1,11 E-02	1	239,7	54,1	9,27 E-03	1,2	0,8
mAb14 282	215,3	73,5	1,26 E-02	0,9	201,9	62,4	6,71 E-03	1,7	0,5
mAb14 280	255	72,4	2,40 E-02	0,5	241,4	61,7	1,03 E-02	1,1	0,5
mAb14 285	213	64,2	2,58 E-02	0,4	202	51,5	2,50 E-03	4,6	0
mAb14 232	58,1	8,2	3,11 E-02	0,4	22,3	10,1	6,56 E-04	17,6	0
mAb14 259	233,1	12	IC	IC	214,1	1,8	IC	IC	IC
mAb14 314	255,1	5,8	IC	IC	252,9	3,4	IC	IC	IC
mAb14 231	272	0,1	NB	NB	249,9	-1,3	NB	NB	NB
mAb14 233	197	1,7	NB	NB	173,5	6,6	NB	NB	NB
mAb14 248	230,5	0,9	NB	NB	210,3	-0,8	NB	NB	NB
mAb14 249	215,1	0,2	NB	NB	198,6	1,9	NB	NB	NB
mAb14 287	254,4	1,1	NB	NB	240,6	0,3	NB	NB	NB
mAb14 288	216,2	0,9	NB	NB	203,7	4	NB	NB	NB
mAb14 290	245	0,3	NB	NB	228,9	-0,6	NB	NB	NB

mAb14 291	200,5	0,9	NB	NB	188,5	3,2	NB	NB	NB
mAb14 293	257,1	1,4	NB	NB	243,1	-0,2	NB	NB	NB
mAb14 295	259,7	2,1	NB	NB	250,3	8,7	NB	NB	NB
mAb14 296	276,5	1,7	NB	NB	267,7	-1	NB	NB	NB
mAb14 297	229	2,2	NB	NB	218,2	3,1	NB	NB	NB
mAb14 316	201,7	2,1	NB	NB	181,3	0,9	NB	NB	NB
mAb15 156	268,5	92,6	6,73 E-03	1,7	259,6	103,6	1,58 E-02	0,7	2,3
mAb15 157	311,9	106,3	4,05 E-03	2,9	301,7	107,5	7,02 E-03	1,6	1,7
mAb15 158	306,9	111,4	3,10 E-04	37	296,4	121,6	9,70 E-05	118, 9	0,3
mAb15 159	92,9	31,9	2,31 E-04	50	73,6	45,5	4,29 E-04	27	1,9
mAb15 160	178,8	58,2	2,18 E-03	5,3	160,8	61,3	2,28 E-03	5,1	1
mAb15 161	121,5	39,8	1,13 E-03	10,3	100,8	51,4	9,80 E-04	11,8	0,9
mAb15 162	330,8	116,4	3,00 E-03	3,9	335,3	130,8	5,40 E-03	2,1	1,8
mAb15 163	230,9	81,9	4,94 E-04	23,4	221,3	83,2	3,77 E-03	3,1	7,6
mAb15 164	400,6	144,9	2,26 E-03	5,1	409,6	159	2,00 E-03	5,8	0,9
mAb15 165	290,4	110	1,64 E-03	7,1	289,5	126,8	9,73 E-04	11,9	0,6
mAb15 166	244,5	65,2	3,00 E-02	0,4	233,6	60	3,50 E-02	0,3	1,2

mAb15 167	419,3	117,5	2,08 E-02	0,6	422,4	126	1,33 E-02	0,9	0,6
mAb15 170	309,8	120,5	1,07 E-04	108, 4	314,3	141,1	6,62 E-05	174, 4	0,6
mAb15 150	246,1	87,8	1,12 E-04	103, 4	236,7	92,6	1,00 E-05	1155	0,1
mAb15 151	611,4	219,4	6,80 E-03	1,7	632,9	230,7	4,39 E-03	2,6	0,6
mAb19 32	314	0,6	NB	NB	305,2	1,9	NB	NB	NB

NB: связывания не наблюдалось (NB) в текущих экспериментальных условиях.

IC: наблюдаемое связывание не соответствовало модели симуляции связывания, и параметры кинетики связывания не были определены в текущих экспериментальных условиях.

#### **Пример 7. Перекрестная конкуренция между антителами к SARS-CoV-2-S**

[000222] Конкуренцию за связывание для 41 моноклонального антитела к SARS-CoV-2-S (mAb) определяли с применением анализа посредством биослойной интерферометрии (BLI) без метки в режиме реального времени на платформе биосенсора Octet HTX (Pall ForteBio Corp.). Весь эксперимент проводили при 25°C в буфере, содержащем 10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 3 мМ EDTA, 0,05% объем/объем поверхностно-активного вещества Tween-20 и 1 мг/мл BSA, pH 7,4 (HBS-EBT), при встряхивании планшета с образцами при скорости 1000 об./мин. Чтобы оценить, конкурируют ли mAb друг с другом за связывание со своими соответствующими эпитопами на внеклеточном домене RBD SARS-COV-2, экспрессируемом с С-концевой тус-тус-гексагистиридиновой меткой (RBD-MMH SARS-COV-2; SEQ ID NO: 1069), ~ 0,52-0,63 нм RBD-MMH SARS-COV-2 сначала захватывали на наконечниках биосенсора Octet, покрытых антителом к пента-His (ForteBio Inc, № 18-5122), посредством погружения наконечников биосенсора на 90 секунд в лунки, содержащие раствор RBD-MMH SARS-COV-2 с концентрацией 10 мкг/мл. Затем наконечники биосенсора с захваченным RBD-MMH SARS-COV-2 насыщали первым моноклональным антителом к SARS-CoV-2 (mAb-1) путем погружения в лунки, содержащие 50 мкг/мл mAb-1, на 4 минуты. Затем наконечники погружали в лунки, содержащие 50 мкг/мл второго моноклонального антитела к SARS-CoV-2 (mAb-2), на 4 минуты. Между стадиями наконечники промывали с помощью HBS-EBT. Мониторинг ответа связывания в режиме реального времени осуществляли в течение всего эксперимента и регистрировали ответ связывания в конце каждой стадии. Ответ связывания mAb-2 с предварительно полученным комплексом RBD-MMH SARS-COV-2 и mAb-1 сравнивали с сигналом связывания mAb-2, где mAb-1 представляло собой несвязывающий изотипический контроль, и рассчитывали процентное снижение

связывания mAb-2. Если предварительное связывание mAb-1 приводило к снижению связывания mAb-2 на более чем 50%, и обращение порядка связывания пары mAb также демонстрировало снижение связывания на более чем 50%, то mAb-1 и mAb-2 классифицировали как конкурирующие mAb. На фиг. 1 показаны результаты исследований перекрестной конкуренции mAb к SARS-CoV-2 в формате матрицы. В таблице 23 перечислены конкурирующие mAb для каждого mAb к SARS-CoV-2, включенного в эксперимент.

**Таблица 23. Перекрестно конкурирующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2-S при связывании с иммобилизованным RBD-MMH SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1069)**

mAb-1	mAb-2, конкурирующее с mAb-1
mAb14312	mAb14256
	mAb14255
	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb14281
mAb14256	mAb14312
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb14284
	mAb10985

mAb14255	mAb14312
	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
mAb10933	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
mAb14258	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280

	mAb14282
	mAb14283
mAb14257	mAb14312
	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb14313
	mAb14283
mAb14285	mAb14312
	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
mAb14286	mAb14312
	mAb14256
	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285



	mAb14280
	mAb14282
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14260
mAb14280	mAb14312
	mAb14256
	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14282
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
mAb14289	
mAb14282	mAb14312
	mAb14256
	mAb14255
	mAb10933
	mAb14258
	mAb14257
	mAb14285

	mAb14286
	mAb14280
	mAb14281
	mAb10987
	mAb14289
mAb14281	mAb14312
	mAb14280
	mAb14282
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14315
mAb13457	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14281
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
mAb14284	

mAb13458	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
mAb13459	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
mAb14315	

	mAb14230
	mAb14284
mAb14313	mAb14257
	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
	mAb14283
mAb14257	
mAb14285	
mAb14286	
mAb14280	
mAb14281	
mAb13457	
mAb13458	
mAb13459	
mAb14313	
mAb10987	
mAb14289	
mAb14294	

	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
mAb10987	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb14289
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
mAb14284	
mAb14289	mAb14285
	mAb14286
	mAb14280
	mAb14282
	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
mAb14313	

	mAb14283
	mAb10987
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14230
	mAb14284
mAb14294	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb14289
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14230
	mAb14284
mAb14235	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284

mAb14234	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
mAb14247	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14260
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
mAb14260	mAb14286
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283

	mAb10987
	mAb14289
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14315
	mAb14230
	mAb14284
mAb14315	mAb14281
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
	mAb14230
	mAb14230
mAb13458	
mAb13459	
mAb14313	
mAb14283	
mAb10987	
mAb14289	
mAb14294	
mAb14235	
mAb14234	
mAb14247	
mAb14260	
mAb14315	
mAb14284	



mAb14284	mAb14256
	mAb13457
	mAb13458
	mAb13459
	mAb14313
	mAb14283
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14294
	mAb14235
	mAb14234
	mAb14247
	mAb14260
mAb14230	
mAb10985	mAb14256

[000223] Конкуренцию за связывание для 15 дополнительных моноклональных антител к SARS-CoV-2-S определяли главным образом так, как описано выше. Конкуренцию определяли с применением анализа посредством биослойной интерферометрии (BLI) без метки в режиме реального времени на платформе биосенсора Octet HTX (Pall ForteBio Corp.). Весь эксперимент проводили при 25°C в буфере, содержащем 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,05% объем/объем поверхностно-активного вещества Tween-20 и 1 мг/мл BSA, pH 7,4 (HBS-EBT), при встряхивании планшета при скорости 1000 об./мин. Чтобы оценить, способны ли mAb к конкуренции друг с другом за связывание со своими соответствующими эпитопами на внеклеточном домене RBD SARS-COV-2, экспрессируемом с С-концевой тус-тус-гексагистидиновой меткой (RBD-MMH SARS-COV-2; SEQ ID NO: 1069), ~0,51 нм RBD-MMH SARS-COV-2 сначала захватывали на наконечниках биосенсора Octet, покрытых антителом к пента-His (ForteBio Inc, № 18-5122), посредством погружения наконечников биосенсора на 90 секунд в лунки, содержащие 10 мкг/мл RBD-MMH SARS-COV-2. Затем наконечники биосенсора с захваченным RBD-MMH SARS-COV-2 насыщали первым моноклональным антителом к SARS-CoV-2 (mAb-1) путем погружения в лунки, содержащие 50 мкг/мл mAb-1, на 4 минуты. Затем наконечники биосенсора погружали в лунки, содержащие 50 мкг/мл второго моноклонального антитела к SARS-CoV-2 (mAb-2), на 4 минуты. Между стадиями наконечники биосенсора промывали буфером HBS-ETB. Мониторинг ответа связывания в режиме реального времени осуществляли в течение всего эксперимента и регистрировали ответ связывания в конце каждой стадии. Ответ связывания mAb-2 с предварительно полученным комплексом RBD-MMH SARS-COV-2 и mAb-1 сравнивали с

сигналом связывания mAb-2, где mAb-1 представляло собой несвязывающий изотипический контроль, и рассчитывали процентное снижение связывания mAb-2. Если предварительное связывание mAb-1 приводило к снижению связывания mAb-2 на более чем 50%, и обращение порядка связывания пары mAb также демонстрировало снижение связывания на более чем 50%, то mAb-1 и mAb-2 классифицировали как конкурирующие mAb. На фиг. 2 показаны результаты исследований перекрестной конкуренции mAb к SARS-CoV-2 в формате матрицы. В таблице 24 перечислены конкурирующие mAb для каждого mAb к SARS-CoV-2, включенного в эксперимент.

**Таблица 24. Перекрестно конкурирующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2-S при связывании с иммобилизованным RBD-ММН SARS-COV-2 (SEQ ID NO: 1069)**

mAb-1	mAb-2, конкурирующее с mAb-1
mAb10934	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14312
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
mAb14283	
mAb14247	

	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
	mAb10934
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
mAb10989	

	mAb14312
	mAb10986
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb10934
	mAb10989
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
	mAb14289
mAb15158	
mAb15156	mAb10934

	mAb10989
	mAb15158
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb14289
	mAb14283
mAb15157	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150

	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
	mAb14247
	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
mAb15166	

	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10989mAb
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
mAb15167	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986

mAb15150	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
mAb10985	
mAb10954	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb15162
	mAb15159



	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
mAb15162	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163

	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
mAb15159	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
mAb10985	
mAb15170	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157

	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
mAb15164	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170

	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
mAb15165	

	mAb10986
mAb15151	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
mAb14312	
mAb10986	
mAb15161	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167

	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
mAb15160	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151

	mAb15161
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
mAb10933	
mAb15163	mAb10934

	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
mAb14255	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162



	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
mAb14256	

	mAb14255
	mAb14312
	mAb10986
	mAb10985
mAb14312	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157
	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb10986
mAb10986	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb15157

	mAb15166
	mAb15167
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb15164
	mAb15165
	mAb15151
	mAb15161
	mAb15160
	mAb10933
	mAb15163
	mAb14255
	mAb14256
	mAb14312
	mAb10985
mAb10985	mAb15158
	mAb15157
	mAb15150
	mAb10954
	mAb15162
	mAb15159
	mAb15170
	mAb14256
	mAb10986
mAb14232	mAb10934
	mAb10987

	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
mAb10987	mAb10934
	mAb10989
	mAb14232
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294

mAb14289	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
mAb14283	mAb10934
	mAb10989
	mAb15158
	mAb15156
	mAb14312
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
mAb14294	
mAb14247	mAb10934

	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
mAb14234	mAb10934
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
mAb14230	mAb10934
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14315
	mAb14284

	mAb14235
	mAb14294
mAb14315	mAb10934
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14284
	mAb14235
	mAb14294
	mAb14284
mAb14232	
mAb10987	
mAb14289	
mAb14283	
mAb14247	
mAb14234	
mAb14230	
mAb14315	
mAb14235	
mAb14294	
mAb14235	
	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247

	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14294
mAb14294	mAb14232
	mAb10987
	mAb14289
	mAb14283
	mAb14247
	mAb14234
	mAb14230
	mAb14315
	mAb14284
	mAb14235

**Пример 8. Определение характеристик mAb к SARS-CoV-2-S в суррогатном анализе ADCC (анализ передачи сигнала FcγR3a Val176)**

[000224] Способность антител, нацеливающихся на шиповидный белок SARS-CoV-2, взаимодействовать с FcγR3a, Fc-рецептором, в значительной степени экспрессируемом на NK-клетках, который индуцирует антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC), измеряли посредством суррогатного биоанализа с использованием репортерных клеток и клеток-мишеней, связанных с антителами. В данном анализе сконструированные Т-клетки Jurkat экспрессировали репортерный ген люциферазы под контролем транскрипционного фактора NFAT (NFAT-Luc) вместе с высокоаффинным рецептором аллотипа FcγR3a 176Val человека (Jurkat/NFAT-Luc/hFcγR3a 176Val). Клетки-мишени представляли собой сконструированные Т-клетки Jurkat, экспрессирующие CD20 человека (применяемый в качестве положительного контроля с антителом IgG1 человека, нацеливающимся на CD20) отдельно или в комбинации с полноразмерным шиповидным белком SARS-CoV-2. Репортерные клетки инкубировали с клетками-мишенями, и взаимодействие FcγR3a через Fc-домен антител IgG1 человека, связанных с клетками-мишенями, приводило к активации транскрипционного фактора NFAT в репортерных клетках и стимулировало экспрессию люциферазы, которую затем измеряли посредством определения люминесценции.

Клетки-мишени

[000225] Jurkat/hCD20. Т-клетки Jurkat конструировали для конститутивной



экспрессии полноразмерного CD20 человека (аминокислоты M1-P297 под номером доступа NCBI NP\_690605.1). Клетки Jurkat/hCD20 окрашивали в отношении экспрессии CD20 и поддерживали в среде для роста RPMI+10% FBS+P/S/G+250 г/мл гигромицина. Эти клетки использовали в качестве отрицательного контроля.

[000226] Клетки Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2. Т-клетки Jurkat/hCD20 конструировали для конститутивной экспрессии полноразмерного шиповидного белка SARS-CoV-2 (аминокислоты M1-T1273 под номером доступа NCBI YP\_009724390.1). Клетки Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2 сортировали по высокой экспрессии шиповидного белка и поддерживали в среде для роста RPMI+10% FBS+P/S/G+1 мкг/мл пурамицина+250 г/мл гигромицина.

#### Репортерные клетки

[000227] Jurkat/NFAT-Luc/FcγR3a 176Val. Т-клетки Jurkat конструировали для стабильной экспрессии конструкции на основе репортерного гена люциферазы и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) вместе с высокоаффинным рецептором аллотипа FcγR3a 176Val человека (аминокислоты M1-K254 под номером доступа P08637 VAR\_003960). Сконструированные репортерные клетки поддерживали в среде для роста RPMI1640+10% FBS+P/S/G+0,5 мкг/мл пурамицина+500 мкг/мл G418.

#### Схема анализа

[000228] За один день до эксперимента репортерные клетки Jurkat разделяли до концентрации  $7,5 \times 10^5$  клеток/мл в среде для роста RPMI1640+10% FBS+P/S/G+0,5 мкг/мл пурамицина+500 мкг/мл G418. Клетки-мишени Jurkat разделяли до концентрации  $5 \times 10^5$  клеток/мл в среде для роста RPMI1640+10% FBS+P/S/G+0,5 мкг/мл пурамицина+250 мкг/мл гигромицина.

[000229] В день эксперимента клетки-мишени и репортерные клетки переносили в среду для анализа (RPMI+10% FBS+P/S/G) и добавляли в соотношении 3:2 ( $3 \times 10^4$ /лунка клеток-мишеней и  $2 \times 10^4$ /лунка репортерных клеток) в 384-луночные белые микротитровальные планшеты.

[000230] Антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, антитело изотипически сходного отрицательного контроля и антитело положительного контроля для ADCC (антитело к CD20) титровали при 11-точечном серийном разбавлении 1:3 до конечной концентрации в диапазоне от 1,7 пМ до 100 нМ, при этом конечная 12-я точка не содержала антител. Все образцы тестировали в двух повторностях. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 5 ч с последующим добавлением равного объема реагента ONE-Glo™ (Promega) для лизиса клеток и выявления активности люциферазы. Испускаемый свет регистрировали в относительных световых единицах (RLU) на многофункциональном планшет-ридере Envision (PerkinElmer). Значения EC50 для антител определяли с использованием 4-параметрического логистического уравнения по 12-точечной кривой зависимости доза-ответ (включая фоновый сигнал) с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Максимальную кратность индукции рассчитывали с применением следующего уравнения:

[000231] кратность индукции=макс. среднее значение RLU в пределах протестированного диапазона доз каждого антитела/среднее значение RLU (фоновый сигнал=отсутствие антител)

[000232] Значения EC50 и кратности индукции обобщены в таблице 25.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2

[000233] Каждое из протестированных антител к SARS-CoV-2-S демонстрировало более высокую кратность индукции, чем антитело отрицательного контроля. Значения EC50 находились в диапазоне от 60,4 пМ до 3,4 нМ, а значения кратности индукции находились в диапазоне от 3,9х до 13,5х. Антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало кратность индукции 29,9х, при этом значение EC50 составляло 18,1 пМ.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20

[000234] Каждое из 41 антитела к SARS-CoV-2-S, за исключением одного (mAb14312), демонстрировало поведение, сходное с таковым у антитела отрицательного контроля, демонстрируя минимальную активность. mAb14312 характеризовалось значением EC50, составляющим 18,4 нМ, и значением кратности индукции, составляющим 2,0. Антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало значение кратности индукции 29,4х, при этом значение EC50 составляло 33,7 пМ.

**Таблица 25. Результаты суррогатного анализа ADCC**

№ mAb	Jurkat CD20		Jurkat/CD20/шиповидный белок	
	EC50 (M)	Кратность индукции	EC50 (M)	Кратность индукции
mAb13457	ND	1,2	1,50E-10	9,1
mAb13458	ND	1,2	1,43E-10	10,2
mAb13459	ND	1,2	1,42E-10	9,9
mAb14230	ND	1,1	1,79E-10	9,8
mAb14231	ND	1,2	3,25E-09	7,9
mAb14232	ND	1,2	1,31E-10	10,8
mAb14233	ND	1,1	2,80E-10	11,0
mAb14234	ND	1,1	2,69E-10	12,6
mAb14235	ND	1,0	1,43E-10	10,8
mAb14247	ND	1,0	1,79E-10	11,3
mAb14248	ND	1,0	1,79E-10	12,8
mAb14249	ND	1,2	2,51E-10	10,3
mAb14255	ND	1,0	1,67E-10	9,5
mAb14256	ND	1,0	4,48E-10	6,1
mAb14257	ND	1,0	2,39E-10	8,8

mAb14258	ND	1,0	2,82E-10	7,5
mAb14259	ND	1,0	3,94E-10	8,7
mAb14260	ND	1,1	3,63E-10	6,0
mAb14280	ND	1,1	2,67E-10	13,5
mAb14281	ND	1,1	1,65E-10	10,3
mAb14282	ND	1,1	2,57E-10	10,7
mAb14283	ND	1,1	1,39E-10	9,1
mAb14284	ND	1,1	1,56E-10	9,0
mAb14285	ND	1,1	2,43E-10	11,0
mAb14286	ND	1,0	2,04E-10	11,0
mAb14287	ND	1,0	1,23E-09	6,2
mAb14288	ND	1,0	5,10E-10	6,7
mAb14289	ND	1,0	1,30E-10	6,3
mAb14290	ND	1,0	3,42E-09	9,5
mAb14291	ND	1,1	3,02E-10	9,7
mAb14292	ND	1,0	3,86E-10	9,2
mAb14293	ND	1,1	7,88E-10	9,3
mAb14294	ND	1,0	6,04E-11	10,5
mAb14295	ND	1,0	1,93E-10	11,5
mAb14296	ND	1,0	4,11E-10	8,1
mAb14297	ND	1,0	1,24E-10	7,9
mAb14312	1,84E-08	2,0	1,68E-10	7,5
mAb14313	ND	1,1	1,55E-10	7,1
mAb14314	ND	1,1	NC	3,9
mAb14315	ND	1,1	6,24E-11	9,3
mAb14316	ND	1,0	1,89E-10*	9,1
mAb1932 - отрицательный контроль	ND	1,3	ND	1,5
mAb2959 - положительный контроль	3,37E-11	29,4	1,81E-11	29,9

\* При высоких концентрациях сигнал снижался («хук-эффект»); точки, в которых проявлялся «хук-эффект», удаляли до определения EC50

NC: не рассчитано по причине несоответствия данных 4-параметрическому логистическому уравнению

ND: не определено, поскольку не наблюдалось зависимость от концентрации ответа

Кратность индукции=макс. среднее значение RLU в пределах протестированного диапазона доз каждого антитела/среднее значение RLU (фоновый сигнал=отсутствие антител)

[000235] Из первоначальных протестированных mAb выбрали несколько для дальнейшего наблюдения с целью исследования вместе с антителами, описанными в патенте США № 10787501. Значения EC50 и кратности индукции обобщены в таблице 26.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2

[000236] Каждое из вновь очищенных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 демонстрировало более высокую кратность индукции, чем антитело отрицательного контроля. Значения EC50 вновь очищенных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 находились в диапазоне от 188 пМ до 575 пМ, а значения кратности индукции находились в диапазоне от 2,0х до 3,2х. Антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало кратность индукции 27,0х, при этом значение EC50 составляло 51,8 пМ.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20

[000237] Каждое из вновь очищенных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 демонстрировало сходное поведение с таковым у антитела отрицательного контроля, демонстрируя минимальную активность. Напротив, антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало значение кратности индукции 23,5х, при этом значение EC50 составляло 142 пМ.

**Таблица 26. Результаты суррогатного анализа ADCC**

№ или название mAb	Jurkat CD20		Jurkat/CD20/шиповидный белок	
	EC50 (M)	Кратность индукции	EC50 (M)	Кратность индукции
mAb14255	ND	1,1	1,88E-10	3,2
mAb14256	ND	1,1	5,75E-10	2,0
mAb14257	ND	1,2	2,63E-10	2,2
mAb14258	ND	1,2	2,06E-10	2,7
mAb10984†	ND	1,0	5,86E-10	1,3
mAb10986†	ND	1,0	NC	1,4
mAb10964†	ND	1,2	1,11E-10	1,8
mAb10977†	ND	1,3	NC	4,1
mAb10933†	ND	1,1	6,47E-10	2,9
mAb10987†	ND	1,0	4,71E-10	4,5

mAb10989†	ND	1,1	6,23E-10	6,5
mAb1932 - отрицательный контроль	ND	1,2	ND	1,2
mAb2959 - положительный контроль	1,42E-10	23,5	5,18E-11	27,0

† Антитело, описанное в патенте США № 10787501

NC: не рассчитано по причине несоответствия данных 4-параметрическому логистическому уравнению.

ND: не определено, поскольку не наблюдалось зависимость от концентрации ответа

Кратность индукции=макс. среднее значение RLU в пределах протестированного диапазона доз каждого антитела/среднее значение RLU (фоновый сигнал=отсутствие антител)

[000238] Также проводили последующий цикл тестирования вновь очищенных антител. Значения EC50 и кратности индукции обобщены в таблице 27.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2

[000239] Каждое из вновь очищенных антител к SARS-CoV-2-S демонстрировало более высокую кратность индукции, чем антитело отрицательного контроля. Значения EC50 антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 находились в диапазоне от 81,7 пМ до 905 пМ, а значения кратности индукции находились в диапазоне от 4,2х до 13,0х. Антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало кратность индукции 46,7х, при этом значение EC50 составляло 74,4 пМ.

Результаты, полученные с клетками-мишенями Jurkat/hCD20

[000240] Все вновь очищенные антитела к SARS-CoV-2-S демонстрировали сходное поведение с таковым у антитела отрицательного контроля, демонстрируя минимальную активность. Напротив, антитело положительного контроля к CD20 демонстрировало значение кратности индукции 62,1х, при этом значение EC50 составляло 145 пМ.

**Таблица 27. Результаты суррогатного анализа ADCC**

№ или название mAb	Jurkat CD20		Jurkat/CD20/шиповидный белок	
	EC50 (M)	Кратность индукции	EC50 (M)	Кратность индукции
mAb15156	ND	1,1	3,47E-10	4,2
mAb15157	ND	1,3	3,98E-10	4,8
mAb15158	ND	1,2	3,81E-10	7,0
mAb15159	ND	1,0	4,17E-10	5,0

mAb15160	ND	1,2	2,98E-10	5,4
mAb15161	ND	1,2	4,94E-10	5,9
mAb15162	ND	1,1	9,05E-10	5,8
mAb15163	ND	1,1	3,42E-10*	8,2
mAb15164	ND	1,2	2,23E-10*	12,7
mAb15165	ND	1,1	2,01E-10	13,0
mAb15166	ND	1,1	8,17E-11	9,5
mAb15167	ND	1,0	1,11E-10	7,3
mAb15170	ND	1,0	6,26E-10	5,4
mAb15150	ND	1,1	4,59E-10	5,2
mAb15151	ND	1,4	3,51E-10	6,0
mAb14255 <sup>§</sup>	ND	1,1	1,37E-10	8,6
mAb14256 <sup>§</sup>	ND	1,0	2,63E-10	3,7
mAb14315 <sup>§</sup>	ND	1,0	9,96E-11*	11,5
mAb10985 <sup>†</sup>	ND	1,1	4,72E-10	3,7
mAb10933 <sup>†</sup>	ND	1,0	8,76E-11	7,7
mAb10987 <sup>†</sup>	ND	1,0	7,20E-11	10,2
mAb1932 - отрицательный контроль	ND	1,2	ND	3,7
mAb2959 - положительный контроль	1,45E-10	62,1	7,44E-11	46,7

<sup>†</sup> Антитело, описанное в патенте США № 10787501

<sup>§</sup> Антитело, описанное в таблице 25 и/или таблице 26

\* При высоких концентрациях сигнал снижался («хук-эффект»); точки, в которых проявлялся «хук-эффект», удаляли до определения EC50

ND: не определено, поскольку не наблюдалось зависимость от концентрации ответа

Кратность индукции=макс. среднее значение RLU в пределах протестированного диапазона доз каждого антитела/среднее значение RLU (фоновый сигнал=отсутствие антител)

#### **Пример 9. Определение характеристик mAb к SARS-CoV-2-S в анализе ADCP**

[000241] Оценивали способность антител, нацеливающихся на шиповидный белок SARS-CoV-2, индуцировать фагоцитоз клеток Jurkat, сконструированных для экспрессии полноразмерного шиповидного белка SARS-CoV-2. Макрофаги, дифференцированные из моноцитов в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF),

использовали в качестве эффекторных клеток в анализе антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP). Параллельно оценивали изотип IgG1 в качестве отрицательного контроля. Фагоцитоз оценивали путем измерения количества флуоресцентно меченных клеток-мишеней, локализующихся вместе с флуоресцентно мечеными макрофагами, с применением системы скрининга Opera Phoenix High-Content.

#### Клетки-мишени

[000242] Клетки Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2. Т-клетки Jurkat конструировали для конститутивной экспрессии полноразмерного CD20 человека (аминокислоты M1-P297 под номером доступа NCBI NP\_690605.1), а также полноразмерного шиповидного белка SARS-CoV-2 (аминокислоты M1-T1273 под номером доступа NCBI YP\_009724390.1). Клетки Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2 сортировали по высокой экспрессии шиповидного белка и поддерживали в среде для роста RPMI+10% FBS+P/S/G+1 мкг/мл пуромидина+250 мкг/мл гигромицина.

#### Эффекторные клетки

[000243] Макрофаги, дифференцированные из моноцитов в присутствии M-CSF. Замороженные CD14+ моноциты (Lonza) размораживали, ресуспендировали в среде для анализа (RPMI 1640, дополненная 10% FBS, 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 292 мкг/мл L-глутамина, NaPyr, HEPES и NEAA), дополненной 100 нг/мл M-CSF, и высевали при  $5,2 \times 10^4$  клеток/лунка в черные 96-луночные покрытые коллагеном планшеты с прозрачным дном для дифференцировки в макрофаги в течение 9 дней.

#### Схема анализа

[000244] За один день до эксперимента клетки-мишени Jurkat разделяли до концентрации  $5 \times 10^5$  клеток/мл в соответствующей среде для роста.

[000245] В день эксперимента клетки-мишени и макрофагов, полученных из моноцитов, инкубировали в PBS, дополненном красителем CellTrace CFSE или красителем CellTrace Violet соответственно, в течение 15 минут при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

[000246] Меченные CFSE клетки-мишени промывали и ресуспендировали в среде для анализа (RPMI 1640, дополненная 10% FBS, 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 292 мкг/мл L-глутамина, NaPyr, HEPES, NEAA и 10 мкМ BME) и добавляли в двух повторностях в 96-луночные планшеты с U-образным дном при плотности  $5 \times 10^4$  клеток/лунка. Антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 и контрольные антитела IgG1 титровали в среде для анализа при серийном разбавлении 1:5 до конечной концентрации в диапазоне от 51 фМ до 20 нМ и добавляли в планшеты. Точку отсутствия антител отображали как 10 фМ в GraphPad Prism.

[000247] Через 15 минут инкубации на льду смесь клеток-мишеней с титрованным антителом или без него переносили в планшеты, содержащие меченные фиолетовым красителем макрофаги, и планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 30 минут. Лунки 3 раза промывали с помощью PBS с последующим добавлением 4,21% формальдегида в PBS, дополненном 2,5 мкМ DRAQ5.

[000248] После инкубации в течение 20 минут лунки промывали с помощью PBS и подвергали визуализации в каналах возбуждения 488 нм (меченные CFSE клетки-мишени) и 375 нм (меченные фиолетовым красителем макрофаги) с применением системы скрининга Opera Phoenix High-Content. Анализ изображений осуществляли в программном обеспечении Harmony. Для идентификации популяции макрофагов применяли сегментацию изображений в канале возбуждения 375 нм. Для идентификации клеток-мишеней применяли сегментацию изображений в канале возбуждения 488 нм. Фагоцитоз определяли количественно путем идентификации популяции макрофагов, которые содержали внутри себя клетки-мишени.

[000249] Процент фагоцитоза рассчитывали путем сравнения количества макрофагов, осуществляющих фагоцитоз, с общим количеством клеток-макрофагов.

% ADCP =  $\frac{\text{меченные фиолетовым красителем макрофаги, содержащие меченные CFSE клетки-мишени}}{\text{общее количество меченных фиолетовым красителем макрофагов}}$

общее количество меченных фиолетовым красителем макрофагов

[000250] Для определения EC<sub>50</sub> анализировали % ADCP с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с применением 4-параметрического логистического уравнения по 10-точечной кривой доза-ответ, включая контроль без добавления антител. Максимальный (макс.) % ADCP определяли как самое высокое среднее значение % ADCP, измеренное в пределах протестированного диапазона доз. Эксперимент проводили с использованием одного донора в двух повторностях, за исключением следующих антител, тестирование которых проводили без повторов: mAb10933, mAb10987, mAb10989, mAb1932, mAb10985, mAb14234, mAb10986 и mAb14259.

[000251] Значения EC<sub>50</sub> и максимальный (макс.) % ADCP обобщены в таблице 28.

[000252] Результаты, полученные с клетками Jurkat/hCD20/шиповидный белок SARS-CoV-2 Каждое из 21 антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 демонстрировало более высокий макс. % ADCP по сравнению с контрольным антителом IgG1. Значения EC<sub>50</sub> антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 находились в диапазоне от 5,22 пМ до 1,12 нМ, при этом значения макс. % ADCP находились в диапазоне от 16,72% до 39,89%.

**Таблица 28. Активность ADCP**

Обработка антителами	ADCP	
	Макс. % ADCP	EC50 [M]
mAb10933†	33,12	3,88E-11
mAb10987†	36,30	3,19E-11
mAb10989†	33,02	4,82E-11
mAb1932	7,69	ND
mAb10985†	31,80	2,17E-10
mAb14234	32,84	7,27E-11
mAb14249	32,60	1,69E-10



mAb14255	21,17	1,73E-11
mAb14256	19,50	NC
mAb14287	33,24	NC
mAb14288	25,86	6,14E-10
mAb14290	16,72	NC
mAb14291	32,85	4,12E-10
mAb14295	35,30	4,57E-10
mAb14296	31,60	5,07E-10
mAb14312	27,77	1,69E-11
mAb14314	16,72	1,12E-09
mAb14315	34,80	6,30E-11
mAb14316	37,72	2,54E-10
mAb10964†	34,03	5,22E-12
mAb10986†	39,89	7,13E-11
mAb14259	39,56	NC

† Антитело, описанное в патенте США № 10787501

ND: не определено, поскольку не наблюдалось зависимость от концентрации ответа.

NC: не рассчитано по причине несоответствия данных 4-параметрическому логистическому уравнению.

Макс. (%ADCP) представляет собой самое высокое среднее значение % ADCP, измеренное в пределах протестированного диапазона доз.

#### **Пример 10. Определение структуры связанного с антителом шиповидного белка и их взаимодействий**

[000253] Для лучшего понимания связывания mAb10987 и mAb14256 с RBD шиповидного белка проводили структурный анализ посредством криоэлектронной микроскопии (крио-ЕМ). Fab-фрагменты mAb14256 и mAb10987 выделяли с использованием набора FabALACTICA (Genovis). 25 мкг Fab mAb14256 и 25 мкг Fab mAb10987 смешивали с 15 мкг RBD SARS-CoV-2-S и инкубировали на льду в течение 30 минут. Для подготовки сетки для крио-ЕМ образец белка разбавляли до 0,94 мг/мл и добавляли 0,15% амфилола PMAL-C8. 3 мкл белка помещали на свежеччищенную плазмой сетку UltraAufoil (0,6/1,0, 300 меш). Избыток раствора удаляли промоканием фильтровальной бумагой и в замороженном виде погружали в жидкий этан с применением Vitrobot Mark IV. Сетку для крио-ЕМ переносили в Titan Krios (Thermo Fisher), оснащенный детектором K3 (Gatan). Видеоизображения получали с использованием EPU (Thermo Fisher) при 105000-кратном увеличении, что соответствует размеру пикселя 0,86 Å. Использовали мощность дозы 15 электронов на пиксель в секунду, при этом продолжительность каждого видеоизображения составляла 2 секунды,

что соответствовало общей дозе  $\sim 40$  электронов на  $\text{\AA}^2$ .

[000254] Всю обработку данных крио-ЕМ проводили с применением cryoSPARC v3.2.0. Было собрано 6106 выровненных микрофотографий и 5735 выровненных микрофотографий было отобрано для дальнейшей обработки на основе расчетных значений расфокусировки и разрешений подгонки CTF. Первоначальный набор частиц, выбранных с помощью средства выбора блобов, был подвергнут 2D-классификации с целью создания шаблонов для выбора по шаблону.  $\sim 1,4$  миллиона частиц, выбранных с помощью выбора по шаблону, подвергли множественным раундам 2D-классификации для удаления несвязанных Fab и частиц, содержащих неполный комплекс. Реконструкция *ab initio* с тремя классами позволила получить два класса, содержащие 301461 частицу, которая соответствовала полному комплексу Fab mAb10987 - Fab mAb14256 - RBD. Проводили гетерогенное уточнение этих двух классов, при этом один класс демонстрировал карту хорошего качества, а другой демонстрировал высокую предпочтительную ориентацию. После неравномерного уточнения частиц в «хорошем» классе, содержащем 189200 частиц, проводили локальное уточнение, в результате чего была получена карта с разрешением  $3,86 \text{ \AA}$  (FSC=0,143), которую применяли для построения модели. На эту карту вручную помещали модели RBD (взятые из кода 6MOJ PDB) и два Fab (взятые из предшествующих структур антител, mAb10987 из 6XDG PDB и mAb14256 из другой модели mAb14256). Затем эти модели вручную перестраивали с применением Coot и уточняли в реальном пространстве по карте с применением Phenix.

[000255] В подтверждение вышеописанных данных крио-ЕМ одной частицы комплекса RBD шиповидного белка SARS-CoV-2, связанного с Fab-фрагментами mAb14256 и mAb10987, демонстрирует, что два антитела в этой смеси могут одновременно связываться с отличающимися областями RBD (фиг. 3, фиг. 4). Реконструированная 3D-карта комплекса с номинальным разрешением  $3,9 \text{ \AA}$  демонстрировала, что оба Fab-фрагмента связываются с неперекрывающимися областями на поверхности RBD, подтверждая, что они являются неконкурирующими антителами. mAb14256 связывается с верхней частью RBD, значительно перекрывая сайт связывания ACE2. С другой стороны, эпитоп mAb10987 располагался на стороне RBD, довольно далеко от эпитопа mAb14256, и практически не перекрывался или вовсе не перекрывался с сайтом связывания ACE2. Структура также демонстрировала, что mAb14256 конкурировало с mAb10933 и mAb10985, хотя комбинации данных антител по-прежнему могут быть желательны благодаря связыванию различных микроэпитопов и необходимости связывания и нейтрализации различных вариантов шиповидного белка SARS-CoV-2.

[000256] С применением аналогичных методик исследовали структурную основу связывания mAb15160 с RBD SARS-CoV-2. Крио-ЕМ использовали для определения структуры RBD SARS-CoV-2 в комплексе с антигенсвязывающими (Fab) фрагментами mAb15160 и mAb14315. Полученная структура с разрешением  $3,18 \text{ \AA}$  демонстрировала, что mAb15160 связывается с небольшим эпитопом на верхней (т. е. ближайшей к

мембране клетки-мишени) поверхности RBD SARS-CoV-2 (фиг. 5). Анализ поверхности связывания между RBD SARS-CoV-2 и Fab-фрагментом антитела указывает на то, что Fab mAb15160 контактирует с RBD как своей тяжелой цепью (13 взаимодействий между остатками), так и легкой цепью (13 взаимодействий между остатками). В связывание mAb15160 вовлечено в общей сложности 13 остатков RBD SARS-CoV-2. Функциональное влияние K417N, E484A и Q493R, все из которых присутствуют в варианте омикрон, а также других замен в пределах связывающего эпитопа, оценивали в исследованиях нейтрализации, рассмотренных выше. mAb15160 сохраняло нейтрализующую активность в отношении отдельных мутаций K417N и E484A. Наблюдалось воздействие на нейтрализующую активность в отношении отдельной мутации Q493R (5-кратное снижение по сравнению с эталонными псевдочастицами); однако нейтрализующая активность mAb15160 в отношении псевдотипированных псевдочастиц с полной последовательностью S-белка из линий BA.1, BA.1.1 и BA.2 (омикрон) была в пределах 1,5 раз выше по сравнению с эталонными псевдочастицами.

[000257] С применением аналогичных методик исследовали структурную основу связывания mAb14284 с Wuhan-Hu-1 SARS-CoV-2 и RBD BA.1 (линия омикрон). Крио-ЕМ использовали для определения структуры связывания антигенсвязывающих (Fab) фрагментов mAb14284 и mAb15160 с RBD из штамма Wuhan-Hu-1 и линии BA.1. Полученные структуры с разрешением 3,3 и 3,4 Å соответственно демонстрировали, что mAb14284 связывается с верхним отрезком как RBD Wu-1, так и RBD BA.1 таким образом, что конкурирует со связыванием ACE2 (фиг. 6). Анализ поверхности связывания между Fab-фрагментом mAb14284 и RBD SARS-CoV-2 из Wu-1 и BA.1 указывает на то, что mAb14284 связывается в одном и том же месте на RBD Wu-1 и BA.1 с одинаковыми остатками эпитопа, за исключением 4 изменений, расположенных на периферии (таблица 29, ниже). Остатки эпитопа, мутировавшие в варианте BA.1 (N440K, G446S, Q498R, N501Y) относительно предкового штамма Wu-1, располагаются в структуре без существенных изменений на поверхности взаимодействия антитело-антиген.

**Таблица 29.**Обобщенные данные по взаимодействиям между остатками Fab mAb14284 и остатками RBD SARS-CoV-2

Тип взаимодействия	Остаток RBD Wuhan-Hu-1	Остаток(остатки) mAb14284, взаимодействующий с указанным остатком RBD		Остаток RBD BA.1	Остаток(остатки) mAb14284, взаимодействующий с указанным остатком RBD	
		Тяжелая цепь	Легкая цепь		Тяжелая цепь	Легкая цепь
Водородная связь/солевой	<b>Asn439</b>	-	Tyr34	-	-	-
	<b>Lys444</b>	Trp55,	-	<b>Lys444</b>	Trp55	-

МОСТИК (<4 Å)		Asp56				
	<b>Val445</b>	Arg60	-	-	-	-
	<b>Gly447</b>	Arg60	-	<b>Gly447</b>	Arg60	-
	<b>Gln498*</b>	-	Thr95	<b>Arg498*</b>	-	Thr95
	-	-	-	<b>Thr500</b>	-	Val31
Гидрофобное взаимодействие (<5 Å)	<b>Asn440*</b>	Ile102, Pro103	-	<b>Lys440*</b>	Ile102, Pro103	-
	<b>Leu441</b>	Ser32, Gly33	-	<b>Leu441</b>	Ser32	-
	<b>Ser443</b>	Ile102	-	<b>Ser443</b>	Ile102	-
	<b>Lys444</b>	Tyr54, Trp55, Asp56, Asp58, Arg60, Ile102	-	<b>Lys444</b>	Tyr54, Trp55, Asp58, Ile102	-
	<b>Val445</b>	Trp49, Leu52, Tyr54, Arg60, His100	Tyr93, Ser97, Thr98	<b>Val445</b>	Trp49, Leu52, Tyr54, Arg60, His100	Tyr93, Ser97, Thr98
	<b>Gly446*</b>	Arg60	Ser96	<b>Ser446*</b>	Arg60	Ser96
	<b>Gly447</b>	Arg60	-	<b>Gly447</b>	Arg60	-
	-	-	-	<b>Tyr449</b>	Arg60	-
	<b>Gln498*</b>	-	Thr95	<b>Arg498*</b>	-	Thr95
	<b>Pro499</b>	Ile102	Tyr34, Tyr93	<b>Pro499</b>	Ile102	Tyr34, Tyr93
	<b>Thr500</b>	-	Leu29, Gly30, Tyr93, Thr94	<b>Thr500</b>	-	Leu29, Thr94, Thr95
	<b>Asn501*</b>	-	Val31	<b>Tyr501*</b>	-	Val31
	<b>Gly502</b>	-	Val31	<b>Gly502</b>	-	Val31

Указаны остатки RBD S-белка SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 и BA.1, которые

взаимодействуют с остатками тяжелой цепи и легкой цепи Fab mAb14284. Дефис «-» указывает на то, что не наблюдалось взаимодействия между указанным остатком RBD и указанной цепью антитела. Остатки выбирали по наличию водородных связей/солевых мостиков с межатомными расстояниями  $<4 \text{ \AA}$  (не включая атомы водорода) или гидрофобных поверхностей с межатомными расстояниями  $<5 \text{ \AA}$ . Звездочка «\*» указывает на остаток RBD, мутировавший в линиях ВА (омикрон).

[000258] Для оценки степени вариабельности эпитопа mAb14284 при взаимодействии с циркулирующими в настоящее время вирусами SARS-CoV-2 использовали последовательности 3825870 общедоступных геномов SARS-CoV-2, идентифицированных в период с 01 января 2022 г. по 16 июня 2022 г. (т. е. во время волны варианта омикрон). Последовательности, собранные в этот период, вероятно, состоят главным образом из последовательностей варианта омикрон, однако в этот анализ также могут быть включены другие циркулирующие варианты, такие как дельта.

[000259] В период с 01 января 2022 г. по 16 июня 2022 г. остатки RBD, связанные с mAb14284, были на  $\geq 99,96\%$  консервативны относительно штамма Wuhan-Hu-1 в каждом положении, за исключением 4 остатков, а именно N440, G446, Q498 и N501, которые подвергнуты мутации в варианте омикрон (т. е. линиях ВА) (таблица 30). Частоты N440, G446, Q498 и N501 за данный период мониторинга составляли 22, 59, 13 и 12% соответственно; вместо этого преобладающими стали N440K, Q498R и N501Y, все из которых присутствуют в варианте омикрон. Хотя G446 остается преобладающим остатком в течение данного периода, 39% последовательностей содержат мутацию G446S, которая присутствует в линии ВА.1 варианта омикрон.

[000260] Функциональное влияние N440K, G446S, Q498R и N501Y, а также других замен в пределах связывающего эпитопа, идентифицированных в ходе анализа консервативности (указанных ниже в таблице 30), оценивали в исследованиях нейтрализации, как рассмотрено в примере 4. mAb14284 сохраняло нейтрализующую активность в отношении всех протестированных вариантов остатков эпитопа, за исключением мутаций K444. Отдельные замены K444L, K444M, K444N, K444Q и K444T приводили к более чем 5-кратному изменению по сравнению с эталонными псевдочастицами; тем не менее, нейтрализующая активность mAb14284 была в пределах 1,5 раз выше в отношении псевдотипированных псевдочастиц, с наиболее преобладающим (т. е. 0,0141%) вариантом K444, K444R (таблица 19).

**Таблица 30.** Обобщенные данные по частотам вариантов эпитопа REGN14284 в общедоступных геномах SARS-CoV-2 в период с 01 января 2022 г. по 16 июня 2022 г.

Положение AA в RBD	Эталонная последовательность (Wuhan-Hu-1)		Наблюдаемый порядок частоты вариантов эпитопа (от высокой к низкой)			
			1-ый		2-ой	
	Остаток	Част. (%)	Остаток	Част. (%)	Остаток	Част.

			к		к	(%)
440	N	22,3472	K	78,1540	del	0,0026
441	L	99,9942	del	0,0025	F	0,0016
443	S	99,9964	del	0,0024	N	0,0002
444	K	99,9699	R	0,0141	N	0,0095
445	V	99,9834	A	0,0082	I	0,0033
446	G	58,9933	S	38,6232	V	0,0133
447	G	99,9948	del	0,0033	S	0,0005
449	Y	99,9643	H	0,0199	N	0,0137
498	Q	12,7255	R	87,5676	L	0,0115
499	P	99,9840	del	0,0095	R	0,0025
500	T	99,9832	del	0,0097	S	0,0031
501	N	12,3329	Y	87,9706	del	0,0101
502	G	99,9853	del	0,0104	L	0,0007

Анализировали в общей сложности 3825870 общедоступных последовательностей генома SARS-CoV-2, идентифицированных в период с 1 января 2022 г. по 16 июня 2022 г., в отношении сравнения с эталонным (Wuhan-Hu-1) геномом SARS-CoV-2. Данные, собранные в течение этого периода, вероятно, отражают главным образом последовательности варианта омикрон, тем не менее, в этот анализ также могут быть включены другие циркулирующие варианты, такие как дельта. Рассчитывали частоту (част.) вариантов в пределах эпитопа mAb14284 (как определено в описанных в данном документе структурных исследованиях). Положение аминокислоты (AA) указывает на остаток в RBD S-белка SARS-CoV-2 (как показано в таблице 29)). Для каждого положения AA в пределах эпитопа показаны частоты эталонных остатков и 2 наиболее часто встречающихся вариантов остатков. «Del» указывает на делецию в данном положении AA. Функциональное влияние наиболее преобладающих вариантов остатков циркулирующих эпитопов, оцененных в период до 16 июня 2022 г. (N439K, N439V, N440D, N440K, L441F, L441Q, K444L, K444M, K444N, K444Q, K444R, K444T, V445A, V445T, G446D, G446R, G446S, G446V, G447V, N448S, Y449D, Y449F, Y449H, Y449N, Y449S, Q498H, Q498R, T500A, T500F, T500N, N501T, N501Y), обобщено в таблице 19.

**Пример 11. Отбор «ускользающих» мутантов вируса VSV-SARS-CoV-2-S in vitro в присутствии mAb15160**

[000261] Для оценки отбора «ускользающих» мутантов SARS-CoV-2 клетки Vero инфицировали реплицирующимся VSV-SARS-CoV-2-S (штамм Wuhan-Hu-1) и инкубировали с диапазоном концентраций mAb15160 или изотипического контроля IgG1 в течение 4 дней. Инфицированные клетки контролировали в отношении индуцированного вирусом цитопатического эффекта (CPE) как показателя репликации

вируса. Потеря нейтрализующей активности, оцененная по наблюдаемому CPE в присутствии увеличивающейся концентрации антител, указывала на возможный отбор ускользящих мутантов. Содержащие вирус супернатанты собирали из лунок с самой высокой концентрацией mAb и наблюдаемым CPE и дополнительно пассировали в присутствии того же mAb. После пассирования супернатанты, содержащие вирус, подвергали анализу последовательности РНК, и все аминокислотные изменения в S-белке обозначали как «предполагаемые ускользящие мутации», если аминокислотное изменение присутствовало в образцах, обработанных с помощью mAb к S-белку SARS-CoV-2, но отсутствовало во введенном вирусе (инокуляте) и в контрольных образцах (контроль IgG1 или контроль без mAb).

[000262] CPE на уровне 90% или больше наблюдался в присутствии mAb15160 в концентрации от 0,016 до 50 мкг/мл во время первого пассажа. Глубокое секвенирование вирусных геномов после первого пассажа при отборе с mAb15160 позволило идентифицировать 2 предполагаемые «ускользающие» мутации для mAb15160 в связывающем эпитопе RBD SARS-CoV-2 - F486V и Y489H. Следует отметить, что ни одна из этих отдельных мутаций не обнаружена ни в известных вариантах омикрон и дельта, ни в каком-либо другом предшествующем варианте, являющемся предметом беспокойства, что указывает на отсутствие в настоящее время клинических опасений в отношении данных мутаций.

[000263] Функциональное влияние каждого предполагаемого «ускользающего» мутанта на активность mAb15160 оценивали в анализах нейтрализации, как рассмотрено выше. F486V и Y489H снижали нейтрализующую активность mAb15160 более чем в 531 и 122 раза соответственно по сравнению с эталонными псевдочастицами, подтверждая, что F486V и Y489H являются «ускользающими» мутантами в отношении mAb15160.

#### **Пример 12. Активность эффекторной функции mAb15160 in vitro**

[000264] Способность mAb15160 опосредовать антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP) флуоресцентно меченных клеток-мишеней, сконструированных для экспрессии полноразмерного (FL) S-белка SARS-CoV-2 (Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2), оценивали в присутствии флуоресцентно меченных первичных эффекторных клеток MDM от двух независимых доноров, которые были дифференцированы с помощью макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF). Результаты демонстрировали, что mAb15160 опосредовало зависимый от концентрации ADCP клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 со значениями  $EC_{50}$  в пикомолярном диапазоне (таблица 31), тогда как ADCP не наблюдалось в исходных клетках, которые не экспрессировали S-белок SARS-CoV-2. Изотипический контроль IgG1 не опосредовал ADCP в линиях клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 или Jurkat/hCD20, при этом контроль, представляющий собой IgG1 к CD20, опосредовал ADCP как линии клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2, так и линии клеток Jurkat/hCD20, что демонстрировало способность эффекторных клеток, использованных в анализе, фагоцитировать каждую из протестированных линий клеток.

#### **Таблица 31. Обобщенные данные по значениям $EC_{50}$ и максимальным**

**значениям фагоцитоза для ADCP клеток-мишеней, опосредованного mAb15160**

mAb	Донор MDM №1				Донор MDM №2			
	Jurkat/hCD20/ FL S SARS-CoV-2		Jurkat/hCD20		Jurkat/hCD20/ FL S SARS-CoV-2		Jurkat/hCD20	
	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)
mAb15160	7,81E-11	27,5	ND	14,7	4,76E-11	31,1	ND	11,1
mAb10933 (казиривимаб)	9,70E-12	28,3	ND	14,0	2,23E-11	28,6	ND	11,5
mAb10987 (имдевимаб)	2,91E-11	32,3	ND	14,8	1,98E-11	30,4	ND	10,7
Казиривимаб+имд евимаб	1,20E-10	49,5	ND	15,5	5,78E-11	48,2	ND	15,1
Изотипический контроль IgG1	ND	13,1	ND	16,9	ND	9,6	ND	14,6
IgG1 к CD20	1,01E-09	31,1	7,75E-10	45,4	1,49E-10	30,3	4,67E-10	45,2

<sup>a</sup> Максимальный (макс.) ADCP определяют как наибольшее среднее процентное значение ADCP, наблюдаемое в пределах протестированного диапазона концентраций (от 0 нМ до 20 нМ, где 0 нМ представляет собой контроль без антитела).

ND: не определено, поскольку не наблюдалось зависимость от концентрации ответа.

[000265] mAb15160 оценивали в отношении способности опосредовать антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC) в отношении клеток-мишеней Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 и Jurkat/hCD20 с применением первичных естественных клеток-киллеров (NK) человека от трех независимых доноров в качестве эффекторных клеток. Результаты демонстрируют, что mAb15160 опосредует ADCC в отношении клеток-мишеней Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2, но не в отношении SARS-CoV-2-отрицательных исходных клеток, с различной активностью, демонстрируемой у каждого донора NK (активность у донора № 3 больше, чем у донора № 2; донор № 1 демонстрировал отсутствие активности (таблица 32). Контроль IgG1 не опосредовал ADCC линий клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 или Jurkat/hCD20, тогда как положительный контроль, IgG1 к CD20, опосредовал ADCC как линии клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2, так и линии клеток Jurkat/hCD20, демонстрируя цитотоксический потенциал всех NK-клеток, применяемых в анализе, в отношении



каждой протестированной линии клеток.

**Таблица 32. Обобщенные данные по значениям EC<sub>50</sub> и максимальным значениям цитотоксичности для ADCC в отношении клеток-мишеней, опосредованной mAb15160**

mAb	Донор NK № 1				Донор NK № 2				Донор NK № 3			
	Jurkat/hCD20/ FL S SARS- CoV-2		Jurkat/hCD20		Jurkat/hCD20/ FL S SARS- CoV-2		Jurkat/hCD20		Jurkat/hCD20/ FL S SARS- CoV-2		Jurkat/hCD20	
	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. цитото ксично сть <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс · цитото ксично сть <sup>a</sup> ность <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. цитото ксично сть <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. цитото ксично сть <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. цитото ксично сть <sup>a</sup> (%)	EC <sub>50</sub> (M)	Макс. цитото ксично сть <sup>a</sup> ность <sup>a</sup> (%)
mAb15160	ND	1,8	NC	4,6	NC	6,3	ND	3,1	6,32E-11	12,9	ND	0,0
mAb10933 (казири вимаб)	ND	1,4	NC	4,7	NC	5,0	NC	3,6	4,89E-11	11,1	ND	1,2
mAb10987 (имдеви маб)	7,42E-10	8,1	NC	3,9	5,05E-09	10,5	ND	1,9	6,44E-11	26,6	ND	1,3
Казирив имаб + имдеви маб	ND	1,6	ND	0,8	NC	4,1	ND	4,8	3,60E-11	15,4	ND	0,0
Изотип ический контроль ь IgG1	ND	1,8	ND	0,7	ND	0,0	NC	6,4	ND	0,0	ND	0,5
IgG1 к CD20	2,63E-12	20,0	3,03E-12	21,0	8,19E-12	15,1	8,08E-13	26,8	3,53E-14	14,5	NC	37,7

<sup>a</sup> Максимальную (макс.) цитотоксичность определяют как наибольшее среднее процентное значение цитотоксичности, наблюдаемое в пределах протестированного диапазона концентраций.

NC: не рассчитано, поскольку данные не соответствовали 4-параметрическому логистическому уравнению; ND: не определено, поскольку не наблюдалось увеличения, зависящего от концентрации.

[000266] mAb15160 оценивали в отношении способности опосредовать активацию передачи сигнала FCGR3A в суррогатном репортерном биоанализе ADCC с применением Т-клеток Jurkat, сконструированных для экспрессии репортерного гена люциферазы и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT-Luc), а также FCGR3A человека (Jurkat/NFAT-Luc/FCGR3A), в присутствии клеток-мишеней Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2. Взаимодействие FCGR3A через Fc-домен антител IgG1 человека, связанных с клетками-мишенями, приводит к активации NFAT и стимулирует экспрессию люциферазы, которую затем измеряют посредством определения люминесценции. В соответствии с результатами анализов ADCC с применением первичных NK-клеток результаты суррогатного репортерного анализа ADCC демонстрируют, что mAb15160 опосредует зависящее от концентрации увеличение активности люциферазы репортерных клеток, экспрессирующих FCGR3A, в присутствии клеток-мишеней Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 со значением EC<sub>50</sub>, составляющим  $2,97 \times 10^{-10}$  М. Отрицательный контроль IgG1 не активировал FCGR3A в присутствии линий клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 или Jurkat/hCD20.

[000267] mAb15160 оценивали в отношении способности опосредовать CDC в отношении клеток-мишеней Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 и Jurkat/hCD20 в присутствии 5% объединенной (т. е. от нескольких доноров) NHS. Результаты демонстрируют, что mAb15160 не опосредует CDC в отношении клеток Jurkat/hCD20/FL S SARS-CoV-2 или Jurkat/hCD20 в присутствии 5% NHS при концентрациях антитела, находящихся в диапазоне от 0,95 пМ до 1 мкМ. NHS, используемую в анализе, оценивали в отношении способности опосредовать CDC в тех же линиях клеток-мишеней с применением положительного контроля, IgG1 к CD20. В присутствии NHS IgG1 к CD20 опосредовал CDC в отношении линий клеток-мишеней зависящим от концентрации образом. В отсутствие NHS IgG1 к CD20 не опосредовал лизис в отношении ни одной из протестированных линий клеток-мишеней.

### **Пример 13. Отбор «ускользающих» мутантов вируса VSV-SARS-CoV-2-S in vitro в присутствии mAb14284**

[000268] Для оценки отбора «ускользающих» мутантов SARS-CoV-2 клетки Vero инфицировали реплицирующимся псевдотипированным VSV-SARS-CoV-2-S (штамм Wuhan-Hu-1) и инкубировали с диапазоном концентраций mAb14284 или изотипического контроля IgG1 в течение 4 дней. Инфицированные клетки контролировали в отношении индуцированного вирусом цитопатического эффекта (CPE) как показателя репликации вируса. Потеря нейтрализующей активности, оцененная по наблюдаемому CPE в

присутствии увеличивающейся концентрации антител, указывала на возможный отбор ускользящих мутантов. Содержащие вирус супернатанты собирали из лунок с самой высокой концентрацией mAb и наблюдаемым CPE и дополнительно пассировали в присутствии того же mAb. После пассирования супернатанты, содержащие вирус, подвергали анализу последовательности РНК, и все аминокислотные изменения в S-белке обозначали как «предполагаемые ускользящие мутации», если аминокислотное изменение присутствовало в образце, обработанном с помощью mAb14284, но отсутствовало в образце с контролем IgG1.

[000269] CPE на уровне 90% или больше наблюдался в присутствии mAb14284 в концентрации от 0,016 до 50 мкг/мл во время первого пассажа (таблица 33). Глубокое секвенирование вирусных геномов после первого пассажа при отборе с mAb14284 позволило идентифицировать 3 предполагаемые «ускользающие» мутации в связывающем эпитопе RBD SARS-CoV-2 - REGN14284 - K444E, K444N и V445D (таблица 34).

[000270] Функциональное влияние предполагаемого «ускользающего» мутанта, K444N, на активность mAb14284 оценивали в анализах нейтрализации, рассмотренных в примере 4. Вариант K444N приводил к полной потере нейтрализующей активности mAb14284 по сравнению с эталонными псевдочастицами (таблица 19), что подтверждает то, что K444N является «ускользающим» мутантом для mAb14284.

[000271] Функциональные анализы K444E и V445D продолжаются. Однако мутации K444L, K444M, K444N, K444Q, K444T, V445A и V445T приводили к снижению или полной потере нейтрализующей активности mAb14284; нейтрализующая активность mAb14284 сохранялась в отношении мутации K444R (таблица 19).

**Таблица 33. Отбор предполагаемых «ускользающих» мутантов вируса VSV-SARS-CoV-2-S**

Антитело	CPE (%)						
	50 мкг/мл	10 мкг/мл	2 мкг/мл	0,4 мкг/мл	0,08 мкг/мл	0,016 мкг/мл	Без mAb
	<b>Пассаж 1</b>						
mAb14284	<u>≥90</u>	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90
Контроль IgG1	<u>≥90</u>	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	<u>≥90</u>

Клетки Vero инфицировали вирусом VSV-SARS-CoV-2-S в присутствии mAb14284 или mAb изотипического контроля IgG1 в диапазоне концентраций (в общей сложности от 0,016 до 50 мкг/мл) в течение 4 дней. Клетки подвергали скринингу в отношении репликации вируса посредством мониторинга CPE, индуцированного вирусом. Содержащие вирус супернатанты собирали из лунок с самыми высокими концентрациями антитела и выявляемой вирусной репликацией (CPE составляет 20% или больше). Для

определения идентичности предполагаемых «ускользающих» мутаций проводили глубокое секвенирование вирусной РНК. Контроль без добавления антител (0 мкг/мл) секвенировали для мониторинга адаптации культуры ткани. Выделенный жирным шрифтом подчеркнутый текст указывает на секвенированные образцы.

**Таблица 34. Идентификация предполагаемых «ускользающих» мутаций в рецепторсвязывающем домене посредством глубокого секвенирования пассированного вируса**

<b>Положение в геноме</b>	4407	4409	4411
<b>Эталонный нуклеотид</b>	A	G	T
<b>Вариант нуклеотида</b>	G	T	A
<b>Положение гена</b>	1330	1332	1334
<b>Характер мутации</b>	nSNP	nSNP	nSNP
<b>Положение AA</b>	444	444	445
<b>Эталонная AA</b>	K	K	V
<b>Вариант AA</b>	E	N	D
<b>Инокулят</b>	0%	0%	0%
<b>mAb14284</b>	7%	19%	67%
<b>Изотипический контроль IgG1</b>	0%	0%	0%
<b>Без Ab</b>	0%	0%	0%

Вирусную РНК из лунок с самой высокой концентрацией mAb, которая демонстрировала выявляемый СРЕ, выделяли через 4 дня после инфицирования. Глубокое секвенирование проводили для идентификации изменений в последовательности S-белка относительно эталонной последовательности Wuhan-Hu-1. В данной таблице обобщены только варианты RBD.

#### **Пример 14. Активность эффекторной функции mAb14284 in vitro**

[000272] Антитела IgG, которые связаны с клетками-мишенями, могут опосредовать эффекторные функции посредством их константной (Fc) области путем взаимодействия с конкретными FCGR, экспрессируемыми на макрофагах и естественных клетках-киллерах (NK), что приводит к антителозависимому клеточному фагоцитозу (ADCP) и антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) соответственно, или путем связывания с белками комплемента, что приводит к комплементзависимой цитотоксичности (CDC), приводящей к разрушению клеток-мишеней.

[000273] Проводили серию исследований in vitro для оценки способности mAb14284 опосредовать ADCP, ADCC и CDC против клеток-мишеней, экспрессирующих полноразмерный (FL) S-белок SARS-CoV-2 из штамма Wuhan-Hu-1 (AA 1-1273), а также линий омикрон BA.1 и BA.2 (AA 1-1270). Чтобы обеспечить одновременное тестирование

антитела положительного контроля IgG1 к CD20 также конструировали линии клеток-мишеней, стабильно экспрессирующие CD20 человека (hCD20).

[000274] В частности, mAb14284 оценивали в отношении способности: 1) опосредовать ADCP клеток-мишеней с применением макрофагов, полученных из моноцитов (MDM), в качестве эффекторных клеток; 2) опосредовать ADCC клеток-мишеней с применением первичных естественных клеток-киллеров (NK) в качестве эффекторных клеток; 3) активировать передачу сигнала FCGR3A в суррогатном репортерном анализе ADCC и 4) опосредовать CDC клеток-мишеней в присутствии нормальной сыворотки крови человека (NHS).

[000275] Способность mAb14284 опосредовать ADCP флуоресцентно меченных клеток-мишеней Jurkat/hCD20, экспрессирующих FL S-белок Wu-1, BA.1 или BA.2, оценивали в присутствии флуоресцентно меченных первичных эффекторных клеток MDM от двух независимых доноров, которые дифференцировали с помощью макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF). mAb14284 опосредует зависимый от концентрации ADCP клеток Jurkat/hCD20, экспрессирующих S-белок SARS-CoV-2 Wu-1, BA.1 или BA.2 со значениями  $EC_{50}$ , находящимися в пиколярном диапазоне (таблица 35), в то время как ADCP не наблюдался в исходных клетках, которые не экспрессируют S-белок SARS-CoV-2. Изотипический контроль IgG1 не опосредовал ADCP ни в одной из тестируемых линий клеток, при этом контроль IgG1 к CD20 опосредовал ADCP всех тестируемых линий клеток, демонстрируя способность эффекторных клеток, применяемых в анализе, фагоцитировать каждую оцениваемую линию клеток.

Таблица 35. Обобщенные данные по значениям  $EC_{50}$  и максимальным значениям фагоцитоза для ADCP клеток-мишеней, опосредованного mAb14284

mAb	Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 Wu-1		Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 BA.1		Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 BA.2		Jurkat/hCD20	
	$EC_{50}$ (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	$EC_{50}$ (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	$EC_{50}$ (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)	$EC_{50}$ (M)	Макс. ADCP <sup>a</sup> (%)
Донор MDM №1								
mAb14284	NC	38,6	3,11E-11	44	4,37E-11	46,5	ND	0
Изотипический контроль IgG1	8,78E-11	45,5	7,97E-11	61,5	2,30E-10	37,4	1,77E-10	54,9



mAb14284	6,41 E-12	7,9	2,64 E-11	8,3	5,37 E-12	8,3	ND	0,4
Изотипиче ский контроль IgG1	ND	0,6	ND	0,2	ND	0,6	ND	0,6
IgG1 к CD20	5,83 E-12	16,9	3,03 E-12	18,8	1,49 E-11	18,7	1,17 E-11	15,1

<sup>a</sup> Максимальную (макс.) цитотоксичность определяют как наибольшее среднее процентное значение цитотоксичности, наблюдаемое в пределах протестированного диапазона концентраций.

NC: не рассчитано, поскольку данные не соответствовали 4-параметрическому логистическому уравнению; ND: не определено, поскольку не наблюдалось увеличения, зависящего от концентрации.

[000277] mAb14284 оценивали в отношении способности опосредовать активацию передачи сигнала FCGR3A в суррогатном репортерном биоанализе ADCC с применением Т-клеток Jurkat, сконструированных для экспрессии репортерного гена люциферазы (NFAT-Luc) и ядерного фактора активированных Т-клеток, а также FCGR3A человека (Jurkat/NFAT-Luc/FCGR3A), в присутствии клеток-мишеней Jurkat/hCD20, экспрессирующих FL S-белок SARS-CoV-2 Wu-1, BA.1 или BA.2. Взаимодействие FCGR3A через Fc-домен антител IgG1 человека, связанных с клетками-мишенями, приводит к активации NFAT и стимулирует экспрессию люциферазы, которую затем измеряют посредством определения люминесценции.

[000278] В соответствии с результатами анализов ADCC с применением первичных НК-клеток результаты суррогатного репортерного анализа ADCC демонстрируют, что mAb14284 опосредует зависящее от концентрации увеличение активности люциферазы репортерных клеток, экспрессирующих FCGR3A, в присутствии клеток-мишеней, экспрессирующих S-белок SARS-CoV-2 Wu-1, BA.1 или BA.2 со значениями EC<sub>50</sub>, находящимися в пиколярном диапазоне, но не в случае исходных клеток, которые не экспрессируют S-белок SARS-CoV-2. Отрицательный контроль IgG1 не активировал FCGR3A в присутствии какой-либо оцениваемой линии клеток.

[000279] mAb14284 оценивали в отношении способности опосредовать CDC против клеток-мишеней Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 Wu-1, Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 BA.1, Jurkat/hCD20/S SARS-CoV-2 BA.2 и Jurkat/hCD20 в присутствии 5% объединенной (т. е. от нескольких доноров) NHS. Результаты демонстрируют, что mAb14284 не опосредовало CDC ни против исходных клеток Jurkat/hCD20, ни против клеток Jurkat/hCD20, экспрессирующих полноразмерный S-белок SARS-CoV-2 Wu.1, BA.1 или BA.2, в присутствии 5% NHS при концентрациях антител, находящихся в диапазоне 0,95-1 мкМ.

[000280] NHS, используемую в анализе, оценивали в отношении способности опосредовать CDC в тех же линиях клеток-мишеней с применением положительного контроля, IgG1 к CD20. В присутствии NHS IgG1 к CD20 опосредовал CDC в отношении линий клеток-мишеней зависимым от концентрации образом. В отсутствие NHS IgG1 к CD20 не опосредовал лизис в отношении ни одной из протестированных линий клеток-мишеней.

**Пример 15. Клиническое испытание фазы 3 для оценки безопасности и эффективности mAb15160**

[000281] После получения данных по безопасности и переносимости от здоровых добровольцев, которых лечили с помощью mAb15160, начинают рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности mAb15160 для предупреждения симптоматического COVID-19 (таблица 37). Ожидается, что в данное событийно-управляемое исследование будут включены примерно 5000 участников в возрасте 18 лет или больше с факторами риска тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и без них с отрицательным результатом ПЦР-теста в отношении SARS-CoV-2 на момент рандомизации. Участников исследования рандомизируют в соотношении 1:1 в одну из 2 групп лечения (300 мг mAb15160 или плацебо при введении один раз в 12 недель (Q12W)) при введении в виде подкожных (SC) инъекций в течение 6 месяцев.

[000282] Первичной конечной точкой данного исследования является симптоматическая инфекция SARS-CoV-2, подтвержденная посредством RT-qPCR. Вторичные конечные точки включают безопасность и переносимость повторных SC инъекций mAb15160. Оценки безопасности включают без ограничения сбор данных по неблагоприятным явлениям, возникшим во время лечения, основным показателям жизненно-важных функций и лабораторным тестам безопасности. Также осуществляют забор крови для определения концентрации лекарственного средства, иммуногенности и нейтрализующего титра сыворотки крови. Введение mAb15160 приводит к снижению процента симптоматической инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с группой плацебо.

**Таблица 37. План исследования фазы 3**

Гипотеза:	<b>профилактика с помощью mAb15160 предупреждает симптоматическую инфекцию SARS-CoV-2.</b>
Группы лечения и доза:	mAb15160 (300 мг SC Q12W x 2 дозы) Плацебо SC
Ключевые элементы плана	Это событийно-управляемое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности mAb15160 для предупреждения симптоматического COVID-19. В данное исследование включены примерно 5000



	участников в возрасте 18 лет или больше с факторами риска тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и без них. Участники исследования будут рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из 2 групп лечения (mAb15160 или плацебо) при введении в виде подкожных инъекций в течение 6 месяцев.
Продолжительность:	253 дня
Популяция:	18 лет или больше с отрицательным результатом RT-qPCR в отношении SARS-CoV-2, с факторами риска инфекции COVID-19 тяжелой степени и без них
Планируемое число субъектов:	Примерно 5000 участников
Первичная конечная точка:	Случаи симптоматической инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной посредством RT-qPCR, в течение 6-месячного периода оценки эффективности
Вторичная конечная точка:	Безопасность и переносимость повторных SC инъекций mAb15160 Концентрация в сыворотке крови и иммуногенность mAb15160

Q12W означает введение дозы один раз в 12 недель.

### **Пример 16. Клиническое исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности mAb15160 при доконтактной профилактике**

[000283] Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 у взрослых и подростков для оценки безопасности и эффективности mAb15160 в качестве доконтактной профилактики для предупреждения COVID-19. В данное событийно-управляемое исследование включены примерно 5000 участников в возрасте 12 лет или больше. Участников исследования рандомизируют в соотношении 1:1 в одну из 2 групп лечения (mAb15160 или плацебо) при введении в виде подкожных инъекций в течение 6 месяцев. Исследование состоит из трех периодов: периода скрининга длительностью от 1 до 14 дней, периода профилактики и оценки эффективности (EAP) длительностью 6 месяцев и периода последующего наблюдения длительностью 3 месяца (см. таблицу 38). Введение mAb15160 приводит к снижению процента симптоматической инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с группой плацебо.

#### **Скрининг/исходный уровень**

[000284] После того как участники предоставят информированное согласие, их оценивают в отношении соответствия критериям участия в исследовании. Скрининговый визит происходит за 14 дней до рандомизации и визита для определения исходного уровня, а у некоторых субъектов скрининг, рандомизация и визит для определения

исходного уровня могут происходить в один и тот же день. Для включения в исследование участники должны иметь отрицательный результат теста на SARS-CoV-2, предпочтительно по результатам анализа посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR), из образца, собранного в пределах 72 часов после визита для определения исходного уровня. Рандомизация будет стратифицирована для определения группы лечения по возрастной категории (от 12 лет или больше до менее 18 лет, от 18 лет или больше до 65 лет или меньше, более 65 лет), статусу ослабленного иммунитета (да/нет) и предшествующей вакцинации (да/нет). Примерно 20% или больше включенных участников будут характеризоваться статусом ослабленного иммунитета.

#### Лечение и период оценки эффективности (EAP)

[000285] В день 1 после оценки доступных результатов лабораторных исследований, завершения оценки исходного уровня, сбора образцов и рандомизации все участники получают свою первую дозу исследуемого лекарственного средства. Исследуемое лекарственное средство вводят в виде подкожной (SC) инъекции объемом 2,5 мл в условиях слепого режима. Участников рандомизируют в соотношении 1:1 в одну из двух групп лечения: mAb15160 (300 мг вводят подкожно один раз в 8 недель (SC Q8W) или плацебо вводят подкожно один раз в 8 недель.

**Таблица 38. План исследования фазы 3**

<b>ГИПОТЕЗА</b>	Профилактика с помощью вводимого подкожно mAb15160 будет предупреждать симптоматическую инфекцию SARS-CoV-2.  <i>Примечание: симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 определяется положительным результатом RT-qPCR в отношении SARS-CoV-2 во время периода оценки эффективности (EAP), при этом по меньшей мере один симптом возникает в пределах <math>\pm 10</math> дней после положительного результата RT-qPCR. EAP длится от исходного уровня до 6 месяцев.</i>	
<b>ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>Первичная цель:</b> оценить эффективность mAb15160 по сравнению с плацебо в отношении предупреждения симптоматической инфекции SARS-CoV-2.	<b>Первичная конечная точка:</b> кумулятивная частота случаев симптоматической инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной посредством RT-PCR, во время периода оценки эффективности (EAP)
	<b>Вторичные цели:</b> оценить безопасность и	<b>Вторичные конечные точки:</b>

	<p>переносимость повторных SC инъекций mAb15160 в исследуемой популяции</p> <p>оценить концентрации mAb15160 в сыворотке крови с течением времени</p> <p>оценить иммуногенность mAb15160</p>	<p>доля участников с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (TEAE), во время EAP и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников с TEAE, приводящими к прекращению приема исследуемого лекарственного средства во время EAP и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников с серьезными нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (SAE), во время EAP и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников с нежелательными явлениями, представляющими особый интерес (AESI), во время EAP</p> <p>концентрации mAb15160 в сыворотке крови с течением времени</p> <p>частота образования и титр антител к лекарственному средству (ADA) и частота образования нейтрализующих антител (NAb) к mAb15160 с течением времени</p>
	<p><b>Поисковые цели:</b></p> <p>оценить дополнительные индикаторы клинической эффективности mAb15160 и</p>	<p><b>Поисковые конечные точки:</b></p> <p>кумулятивная частота случаев симптоматической инфекции</p>

	<p>предупреждения заболеваний с помощью mAb15160 по сравнению с плацебо</p> <p>оценить гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 при исходном уровне и после введения mAb15160</p> <p>оценить потенциал нейтрализации mAb15160 в сыворотке крови</p> <p>охарактеризовать варианты вируса путем секвенирования SARS-CoV-2 у участников, инфицированных после исходного уровня</p> <p>изучить прогностические биомаркеры или биомаркеры, указывающие на безопасность и/или эффективность mAb15160, ответ на вакцину против COVID-19, инфицирование SARS-CoV-2 и иммунный ответ на него, прогрессирование заболевания COVID-19 и клинические результаты применения mAb15160</p> <p>изучить взаимосвязи между воздействием mAb15160 и выбранными конечными точками эффективности и безопасности и/или биомаркерами</p>	<p>SARS-CoV-2, подтвержденной посредством RT-PCR, во время периода последующего наблюдения</p> <p>кумулятивная частота случаев инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной посредством RT-PCR (независимо от симптомов), во время EAP</p> <p>кумулятивная частота случаев симптоматической инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной посредством RT-PCR, во время периода оценки эффективности (EAP)</p> <p>в подгруппах субъектов с одним или более факторами риска COVID тяжелой степени</p> <p>доля участников с 1 или более симптомами COVID-19 умеренной степени во время EAP и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников, госпитализированных, посетивших отделение реанимации, посетивших центр неотложной помощи или умерших в связи с COVID-19 во время EAP и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников, госпитализированных или</p>
--	---	---

		<p>умерших в связи с COVID-19 во время ЕАР и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников, нуждающихся в дополнительном кислороде вследствие COVID-19 во время ЕАР и периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников, поступивших в отделение интенсивной терапии (ICU) вследствие COVID-19 до конца периода последующего наблюдения</p> <p>доля участников, нуждающихся в искусственной вентиляции легких вследствие COVID-19 до конца периода наблюдения</p> <p>абсолютные уровни, изменение по сравнению с исходным уровнем и процентное изменение по сравнению с исходным уровнем антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, таких как IgG к нуклеокапсидному белку, измеренные на исходном уровне и после введения mAb15160 с течением времени</p> <p>абсолютные значения нейтрализующих</p>
--	--	---

		ингибирующих титров сыворотки крови при 50% разбавлении (ID50) на исходном уровне и после лечения с помощью mAb15160 против вариантов D614G и омикрон изменение ID50 по сравнению с исходным уровнем после лечения с помощью mAb15160 против вариантов D614G и омикрон
<b>ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ</b>		
<b>Число субъектов</b>	В исследование включены примерно 5000 участников.	
<b>Исследуемая популяция</b>	В данное исследование включены участники с факторами риска прогрессирования COVID-19 тяжелой степени или без них, а также с отрицательным результатом RT-PCR на момент включения в исследование.	
<b>Критерии включения</b>	<p>1. Возраст 12 лет или более в момент скрининга. <i>Примечание: участники в возрасте 12 лет или больше и менее 18 лет должны характеризоваться ослабленным иммунитетом и будут включены только в том случае, если это разрешено местными требованиями.</i></p> <p>2. Имеется отрицательный результат RT-PCR в отношении SARS-CoV-2 из образца, собранного за 72 часа или меньше до рандомизации, или с применением местного теста посредством RT-PCR и отбора образцов в соответствии со стандартами анализа. <i>Примечания: перед введением дозы следует проверить результат и подтвердить его отрицательный статус. Образец мазка из носоглотки является особенно предпочтительным, но допустимы и другие типы образцов (такие как назальный, ротоглоточный [OP] или слюнной), соответствующие местным стандартам.</i></p>	

	<p>3. Субъект готов и способен:</p> <p>a. Предоставить информированное согласие, подписанное участником исследования или его законным представителем</p> <p>b. Соблюдать правила клинических визитов и процедур, связанных с исследованием, включая предоставление образцов мазков из носоглотки.</p> <p>4. По мнению исследователя здоровье субъекта находится в стабильном состоянии (включая страдающих хроническим стабильным медицинским состоянием) на основании медицинского анамнеза, физикального осмотра, измерений основных показателей жизненно-важных функций и лабораторных измерений, выполненных при скрининге и/или до введения исследуемого лекарственного средства</p>
<b>Критерии исключения</b>	<p>1. Ожидаемая продолжительность жизни составляет менее 2 лет</p> <p>2. Характеризуется симптомами, соответствующими COVID-19 (как определено исследователем)</p> <p>3. В анамнезе имеется инфекция COVID-19, или субъект получал исследуемую, разрешенную или одобренную вакцину против SARS-CoV-2 в пределах 90 дней до рандомизации</p> <p>4. Планируемое применение любой исследуемой, разрешенной или одобренной вакцины против COVID-19 во время EAP</p> <p>5. Предыдущее, текущее или запланированное использование любого из следующих средств лечения: реконвалесцентная плазма крови с антителами к COVID-19, другие моноклональные антитела к SARS-CoV-2 (например, бамланивимаб и этесевимаб, тиксагевимаб и силгавимаб, сотровимаб) или любое другое средство лечения COVID-19 (разрешенное, одобренное или исследуемое)</p> <p><i>Примечание: предшествующее применение определяется как последние 30 дней или в пределах 5 периодов полувыведения средства лечения (в зависимости от того, что дольше) с момента скрининга</i></p>

	<p>6. Планируется начать терапию иммуноглобулином для внутривенного введения (IVIg) или иммуноглобулином для подкожного введения (SCIG)</p> <p>7. Известно активное симптоматическое инфицирование вирусом гриппа или другим респираторным патогеном, подтвержденное диагностическим тестом</p> <p>8. Текущая госпитализация или прошедшая госпитализация (т. е. более 24 часов) по любой причине в течение 30 дней с момента скринингового визита</p> <p>9. Известна аллергия или гиперчувствительность к компонентам исследуемых лекарственных средств</p> <p>10. Находится в состоянии беременности или грудного вскармливания.</p> <p>11. Является женщиной с детородным потенциалом (WOCBP)<sup>1</sup>, которая не желает применять высокоэффективную контрацепцию до введения начальной дозы/начала первого лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения последней дозы. Высокоэффективные средства контрацепции включают:</p> <p>Воздержание<sup>2,3</sup></p> <p>Стабильное применение комбинированного (содержащего эстроген и прогестоген) гормонального контрацептива (для перорального, интравагинального, трансдермального применения) или гормонального контрацептива, предусматривающего только прогестоген (для перорального, инъекционного применения или применения путем имплантации), ассоциированного с подавлением овуляции, начатое за 2 или более менструальных цикла до скрининга</p> <p>Внутриматочная спираль (IUD) или внутриматочная гормонвыделяющая система (IUS)</p> <p>Двусторонняя перевязка маточных труб</p> <p><sup>1</sup>WOCBP определяются как женщины, которые являются фертильными после менархе до наступления постменопаузы, за исключением случаев перманентной стерильности.</p>
--	--



	<p>Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию.</p> <p>Состояние постменопаузы определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) в постменопаузальном диапазоне может использоваться для подтверждения состояния постменопаузы у женщин, не применяющих гормональную контрацепцию или заместительную гормональную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения FSH недостаточно для определения возникновения постменопаузального состояния. Приведенные выше определения соответствуют рекомендациям Группы координации клинических исследований (CTFG). Женщинам с документально подтвержденной гистерэктомией или перевязкой маточных труб не требуются тестирование в отношении беременности и контрацепция.</p> <p><sup>2</sup>Половое воздержание считается высокоэффективным способом только в том случае, если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, ассоциированного с исследуемыми лекарственными средствами. Надежность полового воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности клинического испытания и предпочтительного и обычного образа жизни пациента.</p> <p><sup>3</sup>Периодическое воздержание (календарный, симптотермальный, постовуляционный способы), прерванный половой акт (coitus interruptus), использование только спермицидов и способ лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми способами</p> <p>12. Находится или планирует попасть в карантинный центр</p> <p>13. Является членом исследовательской группы клинического центра или его ближайшим родственником</p>
--	---

\*\*\*\*\*

**Таблица 39. Последовательности, исключенные из перечня последовательностей в формате ST.26**

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Последовательность</b>
13	gaggtcagt
14	EVS
33	gagggcaat
34	EGN
67	gagggcact
68	EGT
85	gaggacagt
86	EDS
105	gctgcatcc
106	AAS
125	ggtgcatcc
126	GAS
163	ggtaacagc
164	GNS
183	agtaatgat
184	SND
203	gacaatgat
204	DND
241	gatgcatcc
242	DAS
261	ggtgcaaca
262	GAT
299	agtgataat
300	SDN
319	gtcaataat
320	VNN
391	aaggcatct
392	KAS
445	gataaaaac
446	DKN

464	gaactcact
465	ELT
484	gatgtcact
485	DVT
504	gaggtcact
505	EVT
524	gagggcagt
525	EGS
541	gatgtcagt
542	DVS
577	gaaaataat
578	ENN
633	ttgggttct
634	LGS
653	ttgggatct
705	tctgcatcc
706	SAS
775	aaagacagt
776	KDS
795	ggtaacacc
796	GNT
846	aagatttct
847	KIS
915	ggtcacacc
916	GHT
932	aggaataat
933	RNN
968	tgggcatct
969	WAS
1000	ggtgcatcc
1001	GAS
1021	gctgcatcc
1022	AAS
1041	gatgtcagt

1042	DVS
1061	ggtaacagc
1062	GNS

[000286] Все цитируемые в данном документе литературные источники включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, запись в базе данных (например, последовательности в Genbank или записи в GeneID), патентная заявка или патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки. Это заявление о включении посредством ссылки предусматривается заявителями для связи с каждой отдельной публикацией, записью в базе данных (например, последовательностями в Genbank или записями в GeneID), заявкой на патент или патентом, идентифицированным даже если такая ссылка непосредственно не упоминается рядом со специальным заявлением о включении посредством ссылки. Включение в настоящее описание специальных заявлений о включении посредством ссылки, если таковые имеются, никоим образом не ослабляет данное общее заявление о включении посредством ссылки. Цитирование ссылок в данном документе не является признанием того, что ссылка относится к предшествующему уровню техники, а также не означает признание содержания или даты этих публикаций или документов

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком коронавируса (CoV-S), где антитело имеет одну или более из следующих характеристик:

(a) связывается с CoV-S с  $EC_{50}$ , составляющей менее чем приблизительно  $10^{-8}$  M;

(b) демонстрирует увеличение выживаемости у животного, инфицированного коронавирусом, после введения указанному животному, инфицированному коронавирусом, по сравнению с сопоставимым животным, инфицированным коронавирусом, по отношению к которому указанное введение не осуществляется; и/или

(c) содержит три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4; и/или

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела из таблицы 4.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью HCVR из таблицы 4; и/или

(b) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности с последовательностью LCVR из таблицы 4.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где указанные антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 одного антитела из таблицы 4.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, предусматривающие иммуноглобулин, который содержит HCVR и LCVR одного антитела из таблицы 4.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной

последовательности под SEQ ID NO: 212;

(b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно;

(c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212;

(d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220;

(e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно;

(f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220;

(g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226;

(h) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228;

(i) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 212/222 соответственно;

(j) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно;

(k) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; или

(l) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 362;

(b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно;

(c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362;

(d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 370;

(e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно;

(f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;

(g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376;

(h) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077;

(i) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378;

(j) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 362/370 соответственно;

(k) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно;

(l) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;

(m) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378; или

(n) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) переменную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарности области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 493;

(b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 соответственно;

(c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493;

(d) переменную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 501;

(e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно;

(f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501;

(g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509;

(h) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075;

(i) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511;

(j) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 493/501 соответственно;

(k) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 495, 497 и 3499 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно;

(l) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501;

(m) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511; или

(n) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075, и

LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511.

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), содержащую три определяющие комплементарность области (CDR), содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 887;

(b) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно;

(c) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887;

(d) вариабельную область легкой цепи (LCVR), содержащую три CDR, содержащиеся в пределах аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 895;

(e) LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно;

(f) LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895;

(g) тяжелую цепь (HC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901;

(h) легкую цепь (LC), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903;

(i) пару HCVR/LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в пределах аминокислотных последовательностей под SEQ ID NO: 887/895 соответственно;

(j) HCVR, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно, и LCVR, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно;

(k) HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; или

(l) HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901, и LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

10. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4; и/или

(b) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела из таблицы 4.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые конкурируют с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по любому из вышеизложенных пунктов за связывание с CoV-S.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с тем же эпитопом или с перекрывающимся эпитопом на CoV-S, что и антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из вышеизложенных пунктов.

13. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-12, которые являются полиспецифическими.



14. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-13, которые характеризуются одним или более из следующих свойств:

(a) подавляют рост коронавируса;

(b) связываются с поверхностью коронавируса;

(c) ограничивают распространение коронавирусной инфекции в клетках *in vitro* и

(d) защищают мышей, сконструированных для экспрессии человеческого белка ACE2 или TMPRSS2, от смерти и/или потери веса, вызываемых коронавирусной инфекцией.

15. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-14, где указанный CoV-S представляет собой SARS-CoV-2-S.

16. Комплекс, содержащий антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15, связанный с полипептидом CoV-S.

17. Комплекс по п. 16, где указанный CoV-S представляет собой SARS-CoV-2-S.

18. Полипептид, содержащий:

(a) HCDR1, HCDR2 и HCDR3 домена HCVR антитела или антигенсвязывающего фрагмента, который содержит аминокислотную последовательность HCVR, представленную в таблице 4; или

(b) LCDR1, LCDR2 и LCDR3 домена LCVR цепи иммуноглобулина, который содержит аминокислотную последовательность LCVR, представленную в таблице 4.

19. Полинуклеотид, кодирующий:

(a) полипептид по п. 18;

(b) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-10;

(c) HCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в HCVR из таблицы 4;

(d) LCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в LCVR из таблицы 4;

(e) HCVR, содержащую последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, как представлено для антитела в таблице 4;

(f) LCVR, содержащую последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, как представлено для антитела в таблице 4;

(g) HCVR и LCVR, содержащие последовательности CDR, содержащиеся в паре HCVR/LCVR из таблицы 4;

(h) HCVR и LCVR, содержащие последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 соответственно, как представлено для антитела в таблице 4;

(i) HCVR, содержащую последовательность HCVR антитела из таблицы 4;

(j) LCVR, содержащую последовательность LCVR антитела из таблицы 4;

(k) HCVR и LCVR, содержащие последовательности HCVR и LCVR соответственно, антитела из таблицы 4;

(l) тяжелую цепь (HC), содержащую последовательность HC антитела из таблицы 4;

(m) легкую цепь (LC), содержащую последовательность LC антитела из таблицы 4;  
или

(n) тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), содержащие последовательности HC и LC соответственно, антитела из таблицы 4.

20. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 19.

21. Клетка-хозяин, содержащая антитело или антигенсвязывающий фрагмент, или полипептид, или полинуклеотид, или вектор по любому из пп. 1-15, 19 и п. 20.

22. Пара полинуклеотидов, где:

(a) первый полинуклеотид кодирует:

(i) HCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в HCVR антитела из таблицы 4;

(ii) HCVR, содержащую последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR3, как представлено для антитела в таблице 4;

(iii) HCVR, содержащую последовательность HCVR антитела из таблицы 4; или

(iv) тяжелую цепь (HC), содержащую последовательность HC антитела из таблицы 4; и

(b) второй полинуклеотид кодирует:

(i) LCVR, содержащую последовательности CDR, содержащиеся в LCVR антитела из таблицы 4;

(ii) LCVR, содержащую последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3, как представлено для антитела в таблице 4;

(iii) LCVR, содержащую последовательность LCVR антитела из таблицы 4; или

(iv) легкую цепь (LC), содержащую последовательность LC антитела из таблицы 4.

23. Пара полинуклеотидов по п. 22, где:

(a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220;

(b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 214, 216 и 218 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 222, 126 и 224 соответственно;

(c) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 220; или

(d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 228.

24. Пара полинуклеотидов по п. 22, где:

(a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;

(b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 364, 366 и 368 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 372, 106 и 374 соответственно;

(c) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 362, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 370;

(d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 376, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378; или

(e) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1077, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 378.

25. Пара полинуклеотидов по п. 22, где:

(a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501;

(b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 495, 497 и 499 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 503, 505 и 507 соответственно;

(c) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 493, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 501;

(d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 509, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511; или

(e) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1075, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 511.

26. Пара полинуклеотидов по п. 22, где:

(a) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую CDR, содержащиеся в HCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и второй

полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую CDR, содержащиеся в LCVR, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895;

(b) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотные последовательности HCDR1, HCDR2 и HCDR2 под SEQ ID NO: 889, 891 и 893 соответственно, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотные последовательности LCDR1, LCDR2 и LCDR3 под SEQ ID NO: 897, 164 и 899 соответственно;

(c) первый полинуклеотид кодирует HCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 887, и второй полинуклеотид кодирует LCVR, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 895; или

(d) первый полинуклеотид кодирует HC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 901, и второй полинуклеотид кодирует LC, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 903.

27. Пара векторов, содержащая соответственно первый и второй полинуклеотиды по любому из пп. 22-26.

28. Клетка-хозяин, содержащая пару векторов по п. 27.

29. Способ получения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-15, включающий:

(a) введение в клетку-хозяина одного или более полинуклеотидов, кодирующих указанные антитело или антигенсвязывающий фрагмент;

(b) культивирование клетки-хозяина в условиях, благоприятных для экспрессии одного или более полинуклеотидов; и

(c) необязательно выделение антитела или антигенсвязывающего фрагмента из клетки-хозяина и/или среды, в которой выращивают клетку-хозяина.

30. Способ по п. 29, где клетка-хозяин представляет собой клетку яичника китайского хомячка.

31. Способ по п. 29 или п. 30, где один или более полинуклеотидов представляют собой один или более полинуклеотидов по п. 19 или пару полинуклеотидов по любому из пп. 22-26.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые представляют собой продукт способа по любому из пп. 29-31.

33. Композиция или набор, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15 и п. 32 в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая антигенсвязывающий белок по любому из пп. 1-15 и п. 32 и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно дополнительное терапевтическое средство.

35. Композиция или набор по п. 33 или п. 34 в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, которое представляет собой противовирусное лекарственное средство или вакцину.

36. Композиция или набор по любому из пп. 33-35, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомаларийного средства, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S.

37. Композиция или набор по п. 36, где указанное противомаларийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин, и/или указанное противовоспалительное средство представляет собой антитело, где необязательно указанное антитело представляет собой сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб, и/или указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с CoV-S, представляют собой казирививимаб или имдевимаб.

38. Композиция или набор по п. 36, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 второго антитела из таблицы 4.

39. Емкость или устройство для инъекций, содержащие антигенсвязывающий белок или композицию по любому из пп. 1-15, 32 и пп. 33-38.

40. Способ лечения или предупреждения инфицирования коронавирусом у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антигенсвязывающего белка по любому из пп. 1-15 и п. 32.

41. Способ по п. 40, где указанный коронавирус выбран из группы, состоящей из SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV.

42. Способ по п. 40 или п. 41, где субъекту вводят одно или более дополнительных терапевтических средств.

43. Способ по п. 42, где одно или более дополнительных терапевтических средств представляют собой противовирусное лекарственное средство или вакцину.

44. Способ по п. 42, где одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомаларийного средства, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S.

45. Способ по п. 44, где указанное противомаларийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин, и/или указанное противовоспалительное средство представляет собой антитело, где необязательно указанное антитело представляет собой сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб, и/или указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с CoV-S, представляют собой казирививимаб или имдевимаб.

46. Способ по п. 44, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 второго антитела из таблицы 4.

47. Способ введения антитела или антигенсвязывающего фрагмента по любому из

пп. 1-15 и п. 32 в организм субъекта, включающий введение путем инъекции антитела или антигенсвязывающего фрагмента в организм субъекта.

48. Способ по п. 47, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят путем инъекции в организм субъекта подкожно, внутривенно или внутримышечно.

49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, композиция, набор, комплекс, полипептид, полинуклеотид, вектор, клетка или способ по любому из вышеуказанных пунктов, где указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательность вариабельного домена VH3-66 или Vk1-33.

50. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

51. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 50, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899.

52. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 51, содержащие HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887.

53. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 51, содержащие LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

54. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 51, содержащие HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

55. Выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи

(HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

56. Выделенное антитело по п. 55, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899.

57. Выделенное антитело по п. 55, содержащее HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

58. Выделенное антитело по п. 55, где указанное выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903.

59. Выделенное антитело по п. 55, где указанная константная область иммуноглобулина представляет собой константную область IgG1.

60. Выделенное антитело по п. 55, которое представляет собой рекомбинантное антитело.

61. Выделенное антитело по п. 55, которое является полиспецифическим.

62. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело по п. 55 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

63. Фармацевтическая композиция по п. 62, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

64. Фармацевтическая композиция по п. 63, где второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2.

65. Фармацевтическая композиция по п. 63, где второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008.

66. Фармацевтическая композиция по п. 65, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

69. Фармацевтическая композиция по п. 68, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228.

70. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

71. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 70, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность,



представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224.

72. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 70, содержащее HCDR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212.

73. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 70, содержащее LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

74. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 70, содержащее HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

75. Выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

76. Выделенное антитело по п. 75, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224.

77. Выделенное антитело по п. 75, содержащее HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

78. Выделенное антитело по п. 75, где указанное выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228.

79. Выделенное антитело по п. 75, где указанная константная область иммуноглобулина представляет собой константную область IgG1.

80. Выделенное антитело по п. 75, которое представляет собой рекомбинантное антитело.

81. Выделенное антитело по п. 75, которое является полиспецифическим.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело по п. 75 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

83. Фармацевтическая композиция по п. 82, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

84. Фармацевтическая композиция по п. 83, где второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2.

85. Фармацевтическая композиция по п. 83, где второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008.

86. Фармацевтическая композиция по п. 85, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

87. Фармацевтическая композиция по п. 86, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899.

88. Фармацевтическая композиция по п. 87, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

89. Фармацевтическая композиция по п. 88, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903.

90. Выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 270, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 278.

91. Выделенное антитело по п. 90, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 272, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 274, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 276, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 280, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 282.

92. Выделенное антитело по п. 90, содержащее HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 270, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 278.

93. Выделенное антитело по п. 90, где указанное выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 284, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 286.

94. Выделенное антитело по п. 90, где указанная константная область иммуноглобулина представляет собой константную область IgG1.

95. Выделенное антитело по п. 90, которое представляет собой рекомбинантное антитело.

96. Выделенное антитело по п. 90, которое является полиспецифическим.

97. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело по п. 90 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

98. Фармацевтическая композиция по п. 97, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

99. Фармацевтическая композиция по п. 98, где второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, противовоспалительного средства, противомаларийного средства и антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента, которые связывают TMPRSS2.

100. Фармацевтическая композиция по п. 98, где второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связывают шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008.

101. Фармацевтическая композиция по п. 100, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах HCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах LCVR, содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 214, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 216, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 218, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 222, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 126, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 224.

103. Фармацевтическая композиция по п. 102, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 212, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 220.

104. Фармацевтическая композиция по п. 103, где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 226, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 228.

105. Фармацевтическая композиция, содержащая:

а) первое выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное первое выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895; и

б) второе выделенное антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-

2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное второе выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1030, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1038.

106. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело содержит: HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 889, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 891, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 893, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 897, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 164, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 899.

107. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 887, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 895.

108. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 901, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 903.

109. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, которая представляет собой константную область IgG1.

110. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело представляет собой рекомбинантное антитело.

111. Фармацевтическая композиция по п. 105, где первое выделенное антитело является полиспецифическим.

112. Фармацевтическая композиция по п. 105, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

113. Фармацевтическая композиция по п. 105, где второе выделенное антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1032, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1034, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1036, LCDR1, содержащую

аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1040, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1042, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1044.

114. Фармацевтическая композиция по п. 105, где второе выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1030, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1038.

115. Фармацевтическая композиция по п. 105, где второе выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1048, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1048.

116. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 105-115, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит третье выделенное антитело.

117. Фармацевтическая композиция по п. 116, где третье выделенное антитело связывает шиповидный белок SARS-CoV-2, содержащий аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1008, где указанное третье выделенное антитело содержит константную область иммуноглобулина, три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1010, и три определяющие комплементарность области (CDR) легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018.

118. Фармацевтическая композиция по п. 116, где третье выделенное антитело содержит HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1012, HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1014, HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1016, LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1020, LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1022, и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1024.

119. Фармацевтическая композиция по п. 116, где третье выделенное антитело содержит HCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1010, и LCVR, которая содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1018.

120. Фармацевтическая композиция по п. 116, где третье выделенное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1026, и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 1028.

121. Способ лечения или предупреждения инфицирования вариантом омикрон SARS-CoV-2 у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

122. Способ предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате инфицирования вариантом омикрон SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с HCVR из таблицы 4; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 90% идентичностью последовательности с LCVR из таблицы 4.

123. Способ по п. 122, где указанное предупреждение включает доконтактную профилактику.

124. Способ по п. 122, где указанное предупреждение включает постконтактную профилактику.

125. Способ по любому из пп. 121-124, где указанные антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(а) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4; и/или

(б) вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 антитела из таблицы 4.

126. Способ по любому из пп. 121-124, где указанные антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат HCDR1, HCDR2 и HCDR3 антитела из таблицы 4 и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 указанного антитела из таблицы 4.

127. Способ по любому из пп. 121-126, где субъекту вводят одно или более дополнительных терапевтических средств.

128. Способ по п. 127, где одно или более дополнительных терапевтических

средств представляют собой противовирусное лекарственное средство или вакцину.

129. Способ по п. 127, где одно или более дополнительных терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из противовоспалительного средства, противомаларийного средства, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связываются с CoV-S.

130. Способ по п. 129, где указанное противомаларийное средство представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин, и/или указанное противовоспалительное средство представляет собой антитело, где необязательно указанное антитело представляет собой сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб, и/или указанное антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с CoV-S, представляют собой казиривимаб или имдевимаб.

131. Способ по п. 129, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 второго антитела из таблицы 4.

132. Способ по любому из пп. 121-131, где указанное введение включает введение путем инъекции антитела или антигенсвязывающего фрагмента в организм субъекта.

133. Способ по п. 132, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят путем инъекции в организм субъекта подкожно, внутривенно или внутримышечно.

134. Способ лечения или предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате инфицирования SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370.

135. Способ по п. 134, где указанная HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 364, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 366, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 368, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 372, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 374.

136. Способ по любому из п. 134 и п. 135, где указанная HCVR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362.

137. Способ по любому из пп. 134-136, где указанная LCVR содержит



аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370.

138. Способ по любому из пп. 134-137, где указанные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 376.

139. Способ по любому из пп. 134-138, где указанные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 378.

140. Способ по любому из пп. 134-139, где указанное введение включает введение указанного антитела или антигенсвязывающего фрагмента посредством инъекции.

141. Способ по п. 140, где указанная инъекция является внутривенной.

142. Способ по п. 140, где указанная инъекция является подкожной.

143. Способ по любому из пп. 134-142, где указанное введение включает введение 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

144. Способ по любому из пп. 134-142, где указанное введение включает введение 600 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

145. Способ по любому из пп. 134-142, где указанное введение включает введение 1200 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

146. Способ по любому из пп. 134-142, где указанное введение включает введение двух доз указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

147. Способ по п. 146, где каждая из указанных двух доз содержит 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

148. Способ по п. 146 или п. 147, где указанные две дозы вводят с интервалом 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель или 16 недель.

149. Способ по п. 146 или п. 147, где указанные две дозы вводят с интервалом 8-16 недель.

150. Способ по п. 146 или п. 147, где указанные две дозы вводят с интервалом 12 недель.

151. Способ по п. 146 или п. 147, где указанные две дозы вводят с интервалом 8 недель.

152. Способ по любому из пп. 134-151, где указанное введение снижает вирусную нагрузку SARS-CoV-2 у указанного субъекта.

153. Способ по любому из пп. 134-151, где указанное введение происходит до инфицирования SARS-CoV-2.

154. Способ лечения или предупреждения одного или более симптомов COVID-19, возникающих в результате инфицирования SARS-CoV-2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих три определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в пределах варибельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную

последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362; и три CDR легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в пределах вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370, где указанное введение включает введение указанному субъекту двух доз указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, каждая из которых содержит 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

155. Способ по п. 154, где указанное введение является подкожным.

156. Способ по п. 154 или п. 155, где указанная HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 364, HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 366, HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 368, LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 372, LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 106, и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 374.

157. Способ по любому из пп. 154-156, где указанная HCVR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 362.

158. Способ по любому из пп. 154-157, где указанная LCVR содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 370.

159. Способ по любому из пп. 154-158, где указанные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 376.

160. Способ по любому из пп. 154-158, где указанные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO: 378.

161. Способ по любому из пп. 154-160, где указанное введение включает введение 600 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

162. Способ по любому из пп. 154-160, где указанное введение включает введение 300 мг указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

163. Полинуклеотид, кодирующий:

(а) выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 41-52, 61-72 или пп. 81-87; или

(b) HCVR и/или LCVR; или тяжелую цепь и/или легкую цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 50-61, 70-81 или пп. 90-96.

164. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 163.

165. Клетка-хозяин, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или полинуклеотид, или вектор по любому из пп. 50-61, 70-81, 90-96, 163 или п. 164.

166. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-15, 32, 50-61, 70-81 или пп. 90-96, которые нейтрализуют вариант омикрон SARS-CoV-2.

167. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 166, где вариант

омикрон выбран из ВА.1, ВА.1.1, ВА.2, ВА.2.12.1, ВА.3 или ВА.4/ВА.5.

По доверенности

ID mAb REGN Nr/COMP	Захваченное мономером RBD.mmh	Связанное с mAb-1 (нм)	mAb-1	REGN 14312	REGN 14256	REGN 14255	REGN 10933	REGN 14258	REGN 14257	REGN 14285	REGN 14286	REGN 14280	REGN 14282
REGN14312	0,55±0,02	1,20±0,06	mAb-24	0,01	0,11	0,36	0,98	0,94	0,02	0,04	0,04	0,15	0,03
REGN14256	0,52±0,01	1,04±0,03	mab-10	0,09	0,01	0,89	0,05	0,14	0,1	0,1	0,14	0,14	0,11
REGN14255	0,54±0,01	1,05±0,05	mab-9	0,07	0,81	-0,02	0,03	0,14	0,11	0,1	0,12	0	0,09
REGN10933	0,54±0,02	1,20±0,08	mAb-28	0,06	0,8	0,88	0,04	0,16	0,12	0,11	0,15	-0,01	0,08
REGN14258	0,56±0,01	1,14±0,04	mab-12	0	0,94	0,43	-0,01	0,05	0,01	0,06	0,05	-0,01	0,02
REGN14257	0,57±0,02	1,07±0,03	mab-11	0,07	0,91	0,06	0,04	0,1	0,03	0,07	0,1	-0,01	0,08
REGN14285	0,54±0,01	1,08±0,05	mAb-19	0,01	0,58	0,01	0,03	0,04	1,11	0,01	0,02	-0,05	0,04
REGN14286	0,53±0,02	1,09±0,05	mAb-20	0,01	0,27	-0,02	0,01	0,01	0,04	0	0	-0,03	0,02
REGN14280	0,57±0,02	1,23±0,04	mab-14	0,01	0,07	0,08	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,03
REGN14282	0,58±0,02	1,22±0,05	mab-16	0,01	0,07	0,06	0	0,27	0,01	0,02	0,04	0,11	0,03
REGN14281	0,60±0,02	1,23±0,05	mab-15	0,02	0,08	0,06	0,02	1,06	0,03	0,03	0,05	0,09	0,03

Фиг. 1

ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14281	REGN 13457	REGN 13458	REGN 13459	REGN 14313	REGN 14283	REGN 10987	REGN 14289	REGN 14294	REGN 14235	REGN 14234	REGN 14247	REGN 14260	REGN 14315
REGN14312	0,03	0,81	0,91	0,93	1,03	0,78	0,03	0,89	0,97	0,68	1,06	1,23	0,01	0
REGN14256	0,71	0,82	0,81	0,9	0,94	0,81	0,88	0,85	0,69	0,44	0,96	1	0,87	0,88
REGN14255	0,83	0,87	0,88	0,96	0,95	0,84	0,97	0,92	0,82	0,61	0,96	1,02	0,91	0,91
REGN10933	0,83	0,76	0,76	0,84	0,94	0,78	0,86	0,84	0,84	0,61	0,93	0,99	0,81	0,92
REGN14258	0,95	0,91	0,93	0,99	0,92	0,42	1	0,77	0,93	0,64	1,08	1,13	0,74	1,11
REGN14257	0,83	0,76	0,84	0,8	0,13	0,09	0,86	0,06	0,82	0,52	1,07	1,14	0,07	1,12
REGN14285	0,81	0,06	0,05	0,07	0,08	0,02	0,08	-0,01	0,8	0,38	1	1,05	0	0,08
REGN14286	0,75	0,01	0,01	0,03	0,04	0	0,01	-0,02	0,75	0,23	1,03	1,08	-0,02	1,01
REGN14280	0,08	0,03	0,04	0,04	0,09	0,03	0,05	0,01	0,88	0,45	1,05	1,08	0,75	0,98
REGN14282	0,03	0,01	0,03	0,04	0,05	0,01	0,03	0,01	1,01	0,54	1,19	1,35	0,01	0
REGN14281	0,03	0,01	0,01	0,03	0,05	0,04	0,04	0,02	0,98	0,58	1,17	1,33	0,02	0,01

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14230	REGN 14284	REGN 10985		REGN 14232	REGN 14292	REGN 14314
REGN14312	0,98	0,8	1,28	-0,02	0,1	0,01	0,81
REGN14256	0,86	0,52	0,24	-0,01	0,08	0,14	0,03
REGN14255	0,88	0,72	1,15	-0,01	0,11	0	0,65
REGN10933	0,84	0,66	1,14	-0,02	0,1	-0,01	0,51
REGN14258	0,99	0,78	1,15	0	0,09	-0,03	0,96
REGN14257	1	0,8	1,09	0	0,07	-0,01	0,21
REGN14285	0,87	0,48	1,07	-0,06	0,01	-0,05	0,64
REGN14286	0,87	0,2	1,1	-0,04	0,01	-0,04	0,03
REGN14280	0,91	0,69	1,1	-0,03	0,05	-0,02	0,33
REGN14282	1,05	0,79	1,26	-0,02	0,06	-0,01	0,06
REGN14281	1,07	0,87	1,26	-0,01	0,07	0	0,54

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	Захваченное мономером RBD.mmh	Связанное с mAb-1 (нм)	mAb-1	REGN 14312	REGN 14256	REGN 14255	REGN 10933	REGN 14258	REGN 14257	REGN 14285	REGN 14286	REGN 14280	REGN 14282
REGN13457	0,60±0,01	1,18±0,04	mab-1	1,08	0,04	0,07	1,1	0,06	0,04	0,03	0,06	0,01	1,14
REGN13458	0,58±0,01	1,14±0,02	mab-2	1,06	0,01	0,04	1,08	0,02	0,01	0,01	0,03	0	1,09
REGN13459	0,56±0,01	1,09±0,02	mab-3	1,05	0,01	0,03	1,05	0,02	0,01	0	0,02	-0,01	1,08
REGN14313	0,58±0,03	1,16±0,06	mAb-25	0,94	0,03	0,03	1,1	0,01	0,02	0,01	0,01	0	1,01
REGN14283	0,55±0,01	1,08±0,06	mAb-17	0,7	0,04	0,04	0,98	0,05	0,12	0,06	0,05	-0,02	0,73
REGN10987	0,58±0,03	1,20±0,07	mAb-29	1,03	0,93	1,05	0,95	0,97	0,95	-0,03	-0,01	-0,06	-0,02
REGN14289	0,58±0,02	1,15±0,06	mAb-21	1,17	1,06	1,11	0,05	0,07	0,96	0,09	0,13	0,09	0,37
REGN14294	0,56±0,02	1,04±0,06	mAb-23	1,23	1,05	1,08	0,18	0,22	0,99	1,04	1,08	1,1	1,15
REGN14235	0,59±0,01	0,73±0,02	mab-7	1,06	1,01	1,07	1,06	1,08	1,08	1,1	1,07	1,12	1,11
REGN14234	0,59±0,01	1,25±0,03	mab-6	1,02	0,93	0,97	1	1,03	0,97	1,14	1,19	1,13	1,09
REGN14247	0,58±0,01	1,24±0,03	mab-8	1,01	0,94	0,96	0,98	1,02	0,97	1,13	1,15	1,11	1,06

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14281	REGN 13457	REGN 13458	REGN 13459	REGN 14313	REGN 14283	REGN 10987	REGN 14289	REGN 14294	REGN 14235	REGN 14234	REGN 14247	REGN 14260	REGN 14315
REGN13457	0,06	0,05	0,05	0,06	0,1	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07	0,13	0,05	0,08
REGN13458	0,05	0,02	0,04	0,02	0,07	0,05	0,04	0,02	0,05	0,06	0,04	0,1	0,04	0,05
REGN13459	0,03	0,02	0,03	0,02	0,08	0,03	0,02	0,03	0,04	0,06	0,04	0,1	0,02	0,06
REGN14313	0,03	0	0,01	0,01	0,03	0,02	0,01	0	0,02	0,06	0,01	0,07	0,01	0,04
REGN14283	0,03	0,04	0,04	0,03	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,07	0,05	0,13	0,02	0,05
REGN10987	0,04	0,01	0,05	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,01	0,03	0,02	0,08	0,09	0,04
REGN14289	0,37	0,04	0,05	0,05	0,08	0,05	0,1	0,04	0,04	0,06	0,06	0,11	0,08	1,06
REGN14294	1,15	0,26	0,28	0,28	0,32	0,13	1,07	0,1	0,06	0,06	0,1	0,16	1,12	0,99
REGN14235	1,16	0,29	0,32	0,34	0,42	0,31	0,35	0,33	0,28	0,18	0,33	0,4	0,35	0,3
REGN14234	1,12	0,03	0,05	0,06	0,07	0,05	0,04	0,04	0,05	0,07	0,05	0,11	0,05	0,04
REGN14247	1,09	0,03	0,05	0,05	0,09	0,05	0,03	0,04	0,04	0,06	0,05	0,11	0,06	0,04

Фиг. 1. Продолжение



ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14230	REGN 14284	REGN 10985		REGN 14232	REGN 14292	REGN 14314
REGN13457	0,04	0,05	1,2	0,02	0,04	0,02	-0,01
REGN13458	0,03	0,02	1,16	0	0,04	0	-0,01
REGN13459	0,02	0,02	1,15	0,01	0,04	0	-0,01
REGN14313	0,04	0,03	1,19	-0,02	0,04	-0,02	0
REGN14283	0,08	0,03	1,08	-0,02	0,04	0	0,01
REGN10987	0,06	0,02	1,12	-0,05	0	0	-0,03
REGN14289	0,1	0,04	1,23	-0,03	0,04	0	0,01
REGN14294	0,09	0,08	1,29	0	0,04	0,76	0,02
REGN14235	0,28	0,26	1,12	0	0,06	0,13	0,12
REGN14234	0,04	0,03	1,08	-0,01	0,07	0,06	0
REGN14247	0,04	0,02	1,09	0	0,06	0,05	-0,01

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	Захватывающее мономером RBD.mmh	Связанное с mAb-1 (нм)	mAb-1	REGN 14312	REGN 14256	REGN 14255	REGN 10933	REGN 14258	REGN 14257	REGN 14285	REGN 14286	REGN 14280	REGN 14282
REGN14260	0,58±0,01	1,15±0,03	mab-13	1,02	0,98	1,01	1,05	1,06	1,03	1,01	0,44	1,11	0,74
REGN14315	0,55±0,02	1,00±0,06	mAb-27	0,98	0,16	0,18	0,89	0,98	1,14	0,92	0,9	0,77	1,04
REGN14230	0,55±0,01	1,03±0,02	mab-4	1,06	0,03	0,06	0,99	1,01	0,99	0,99	0,99	-0,01	1,09
REGN14284	0,54±0,02	0,98±0,04	mAb-18	0,96	0,07	0,11	0,94	0,81	0,51	0,97	0,79	0	1,01
REGN10985	0,56±0,03	1,31±0,08	mAb-32	1,03	0,2	1,41	0,91	0,92	0,79	0,87	0,95	1	1,01
REGN1932	0,6±0,02	-0,1±0,01	mab-40	1,15	1,04	1,39	1,03	0,94	0,96	0,96	1,01	1,01	1,03
REGN14232	0,61±0,02	0,03±0,01	mab-5	1,02	1,08	1,35	1,08	1,03	1,02	1,03	1,01	1,11	1,06
REGN14292	0,57±0,02	0,65±0,05	mAb-22	0,62	0,62	0,96	0,54	0,64	0,49	0,48	0,55	0,61	0,55
REGN14314	0,57±0,03	0,75±0,04	mAb-26	0,77	0,5	0,51	0,59	0,46	0,8	0,62	0,45	0,15	0,81

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14281	REGN 13457	REGN 13458	REGN 13459	REGN 14313	REGN 14283	REGN 10987	REGN 14289	REGN 14294	REGN 14235	REGN 14234	REGN 14247	REGN 14260	REGN 14315
REGN14260	1,1	0,02	0,05	0,05	0,09	0,05	0,05	0,04	0,05	0,06	0,06	0,1	0,05	0,05
REGN14315	0,07	0,22	0,21	0,24	0,27	0,16	0,16	0,12	0,08	0,13	0,1	0,19	0,12	0,08
REGN14230	0,06	0,04	0,05	0,05	0,1	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04	0,05	0,12	0,05	0,05
REGN14284	0,07	0,07	0,1	0,1	0,16	0,11	0,08	0,09	0,06	0,06	0,1	0,16	0,08	0,95
REGN10985	1,02	0,82	0,88	0,88	1,13	0,82	0,99	0,93	0,96	0,67	1,02	1,12	1,09	0,99
REGN1932	1,09	0,93	0,96	1,02	1,07	0,91	1	0,99	0,94	0,74	1,04	1,24	1,02	0,98
REGN14232	1,16	0,9	0,98	1,02	1	0,88	0,99	0,97	0,92	0,7	1,06	1,07	1,04	0,95
REGN14292	0,55	0,49	0,54	0,52	0,59	0,47	0,53	0,54	0,87	0,32	0,64	0,75	0,52	0,55
REGN14314	0,47	0,44	0,47	0,43	0,57	0,45	0,51	0,47	0,46	0,29	0,54	0,62	0,45	0,49

Фиг. 1. Продолжение

ID mAb REGN Nr/COMP	REGN 14230	REGN 14284	REGN 10985		REGN 14232	REGN 14292	REGN 14314
REGN14260	0,04	0,03	1,11	0	0,04	0,01	0
REGN14315	0,1	0,13	1,21	-0,01	0,04	0,77	0,02
REGN14230	0,05	0,04	1,13	-0,01	0,03	-0,01	-0,01
REGN14284	0,05	0,06	1,13	0	0,04	0	0,01
REGN10985	0,98	0,74	0,05	-0,01	0,12	0,71	0,8
REGN1932	0,99	0,85	1,06	-0,02	0,11	0,63	0,72
REGN14232	1	0,86	1,11	0,01	0,11	0,61	0,65
REGN14292	0,62	0,44	1,04	-0,29	-0,16	0,23	0,25
REGN14314	0,54	0,44	0,91	-0,36	-0,24	0,17	0,22

Фиг. 1. Продолжение

					H4	B38	CA1	34	89	Ly555	REGN 15158	REGN 15156	REGN 15157	REGN 15166	REGN 15167	Cb6
	mAb	ИМ, захваченное с помощью RBD.mmh	ИМ, связанное с mAb	mAb-1	mAb- 38	mAb- 37	mAb- 42	mAb- 36	mAb- 35	mAb- 40	mAb- 3	mAb- 1	mAb- 2	mAb- 11	mAb- 12	mAb- 41
1	H4	0,6±0,01	1,05±0,03	mAb-38	100	102	83	81	104	77	86	82	80	83	82	83
2	B38	0,61±0,02	1,03±0,03	mAb-37	99	100	83	83	95	80	87	81	81	84	83	85
3	CA1	0,57±0,01	1,18±0,03	mAb-42	117	112	100	95	111	96	101	96	94	93	95	100
4	REGN10934	0,57±0,01	1,2±0,03	mAb-36	118	90	97	100	112	99	101	97	98	87	31	19
5	REGN10989	0,58±0,01	0,87±0,02	mAb-35	102	97	87	82	100	83	90	84	84	85	85	90
6	Ly555	0,58±0,02	1,28±0,04	mAb-40	116	107	103	96	113	100	101	98	95	96	97	102
7	REGN15158	0,48±0,01	0,93±0,03	mAb-3	114	109	99	93	112	98	100	95	94	95	95	101
8	REGN15156	0,5±0,01	1,08±0,03	mAb-1	118	112	105	100	115	102	104	100	99	101	100	105
9	REGN15157	0,49±0,01	1,05±0,03	mAb-2	119	113	106	103	116	102	104	100	100	102	102	108
10	REGN15166	0,44±0,02	0,84±0,04	mAb-11	120	114	105	90	117	103	104	99	98	100	100	106
11	REGN15167	0,43±0,02	0,82±0,05	mAb-12	119	113	104	38	116	102	104	99	98	100	100	104
12	Cb6	0,58±0,01	1,19±0,03	mAb-41	114	110	98	0	105	94	98	94	88	91	94	100
13	REGN15150	0,47±0,02	0,93±0,05	mAb-14	116	109	104	20	115	100	102	98	98	98	98	103
14	REGN10954	0,45±0,02	0,83±0,06	mAb-16	116	109	102	19	113	98	102	97	96	96	97	105
15	REGN15162	0,49±0,01	0,97±0,03	mAb-7	116	110	102	17	112	95	102	95	95	95	95	103

Фиг. 2

	REGN 15150	REGN 10954	REGN 15162	REGN 15159	REGN 15170	REGN 15164	REGN 15165	REGN 15151	REGN 15161	REGN 15160	33	REGN 15163	REGN 14255	REGN 14256	REGN 14312	REGN 10986	REGN 10985	CR 3022	Lanza	REGN 14232	87
	mAb- 14	mAb- 16	mAb- 7	mAb- 4	mAb- 13	mAb- 9	mAb- 10	mAb- 15	mAb- 6	mAb- 5	mAb- 33	mAb- 8	mAb- 22	mAb- 27	mAb- 25	mAb- 17	mAb- 18	mAb- 43	mAb- 46	mAb- 31	mAb- 34
1	81	84	85	90	84	82	85	79	81	80	82	84	86	87	85	89	23	36	50	90	78
2	81	84	84	90	84	83	84	78	81	81	83	84	86	88	84	89	81	21	39	26	0
3	95	98	99	100	97	93	94	92	93	96	97	97	101	102	100	104	13	18	33	27	11
4	23	16	11	36	40	91	80	43	93	98	105	99	26	30	106	19	8	15	21	109	101
5	78	87	85	90	86	85	85	83	84	86	85	85	86	90	89	86	9	13	21	46	82
6	99	102	101	97	99	96	98	96	96	98	100	97	102	104	102	112	8	10	14	23	11
7	98	98	98	98	98	93	95	96	97	97	99	97	102	104	97	104	97	23	27	22	17
8	102	102	102	101	103	98	101	100	100	102	104	102	105	108	106	107	20	20	20	24	18
9	102	102	103	103	103	100	101	100	100	102	103	101	105	110	103	109	98	21	21	28	18
10	102	103	104	102	103	99	101	101	101	102	103	103	107	110	103	108	27	23	40	23	23
11	102	102	103	102	103	99	102	99	102	102	102	101	106	108	106	108	27	24	41	21	23
12	95	98	96	100	97	89	90	93	89	89	90	90	99	100	96	102	94	12	21	14	7
13	100	101	101	100	100	98	98	99	99	98	101	99	104	107	103	104	99	14	30	15	16
14	100	100	101	51	100	96	97	96	98	97	100	100	103	107	102	104	96	15	31	15	19
15	98	98	100	109	98	93	96	96	97	95	98	99	101	104	99	104	93	15	23	15	15

Фиг. 2. Продолжение

	REGN 14289	REGN 14283	2130	REGN 14247	REGN 14234	REGN 14230	REGN 14315	REGN 14284	REGN 14235	REGN 14294	7831	Применяем ый изотипичес кий контроль REGN 1932	
	mAb- 24	mAb- 28	mAb- 44	mAb- 30	mAb- 23	mAb- 19	mAb- 26	mAb- 20	mAb- 21	mAb- 29	mAb- 39	mAb- 32	mAb- 45
1	81	83	91	88	13	46	20	80	75	15	26	1400	1350
2	2	16	2	39	20	22	15	46	42	19	22	900	650
3	47	98	102	22	9	9	10	20	16	12	13	433	400
4	101	106	110	110	103	103	102	108	103	81	107	200	250
5	84	88	93	31	5	12	6	23	15	11	3	133	200
6	100	102	107	16	0	10	8	14	8	7	0	133	250
7	87	46	105	19	19	17	17	17	19	19	20	200	400
8	102	107	111	22	17	16	16	16	16	18	16	200	400
9	35	19	15	52	18	17	18	26	24	21	19	267	450
10	24	21	12	22	26	22	35	23	26	29	28	300	400
11	25	20	10	18	27	23	39	25	28	32	30	300	450
12	21	11	10	14	13	13	5	12	11	8	14	300	350
13	12	13	2	17	18	18	15	22	20	18	19	233	350
14	15	13	6	12	23	21	30	23	28	27	24	233	350
15	17	14	3	12	19	18	15	19	18	19	19	167	300

Фиг. 2. Продолжение

					H4	B38	CA1	34	89	Ly555	REGN 15158	REGN 15156	REGN 15157	REGN 15166	REGN 15167	Cb6
	mAb	нм, захваченное с помощью RBD.mmh	нм, связанное с mAb	mAb-1	mAb- 38	mAb- 37	mAb- 42	mAb- 36	mAb- 35	mAb- 40	mAb- 3	mAb- 1	mAb- 2	mAb- 11	mAb- 12	mAb- 41
16	REGN15159	0,47±0,01	0,91±0,04	mAb-4	116	112	101	17	113	98	102	95	95	95	96	102
17	REGN15170	0,49±0,02	0,96±0,04	mAb-13	116	109	103	23	113	99	102	97	98	98	97	103
18	REGN15164	0,47±0,02	0,96±0,04	mAb-9	118	112	105	52	116	102	104	100	98	100	100	105
19	REGN15165	0,45±0,02	0,87±0,04	mAb-10	117	111	104	42	115	103	104	99	98	98	99	106
20	REGN15151	0,46±0,02	0,92±0,06	mAb-15	117	111	105	35	115	104	101	99	99	99	99	104
21	REGN15161	0,5±0,01	1,01±0,03	mAb-6	117	111	103	69	113	102	103	97	98	98	100	104
22	REGN15160	0,51±0,01	1,1±0,04	mAb-5	118	111	105	83	116	103	104	99	99	100	100	104
23	REGN10933	0,61±0,01	1,23±0,02	mAb-33	115	110	102	97	112	98	101	97	96	96	96	103
24	REGN15163	0,49±0,01	0,95±0,03	mAb-8	117	110	102	92	115	101	103	97	97	97	97	103
25	REGN14255	0,59±0,02	1,15±0,05	mab-22	111	104	102	2	110	98	98	98	95	96	98	103
26	REGN14256	0,53±0,02	1,03±0,05	mab-27	110	105	98	30	102	94	96	92	87	89	93	101
27	REGN14312	0,56±0,01	1,13±0,03	mab-25	111	105	100	93	105	98	102	99	91	96	96	102
28	REGN10986	0,6±0,02	1,13±0,05	mab-17	106	103	96	-3	100	88	92	88	84	88	90	99
29	REGN10985	0,58±0,01	1,24±0,04	mab-18	0	103	12	-1	6	11	94	10	95	14	17	97
32	CR3022	0,56±0,01	1,3±0,05	mAb-43	22	24	25	9	27	17	21	20	16	23	22	24
33	Lanza	0,57±0,01	0,68±0,03	mAb-46	10	15	13	9	10	10	18	18	12	17	15	13

Фиг. 2. Продолжение



	REGN 15150	REGN 10954	REGN 15162	REGN 15159	REGN 15170	REGN 15164	REGN 15165	REGN 15151	REGN 15161	REGN 15160	33	REGN 15163	REGN 14255	REGN 14256	REGN 14312	REGN 10986	REGN 10985	CR 3022	Lanza	REGN 14232	87
	mAb- 14	mAb- 16	mAb- 7	mAb- 4	mAb- 13	mAb- 9	mAb- 10	mAb- 15	mAb- 6	mAb- 5	mAb- 33	mAb- 8	mAb- 22	mAb- 27	mAb- 25	mAb- 17	mAb- 18	mAb- 43	mAb- 46	mAb- 31	mAb- 34
16	98	98	99	100	99	93	96	96	96	98	99	97	101	104	100	104	99	21	27	21	19
17	101	100	101	127	100	96	98	98	98	98	101	99	103	106	102	106	99	14	26	18	16
18	102	101	103	101	102	100	102	101	100	102	103	102	106	108	105	106	25	20	33	20	18
19	101	102	103	102	102	98	100	100	101	102	103	101	106	108	104	107	26	21	36	18	18
20	102	102	103	85	102	98	99	100	100	100	102	102	105	108	104	107	28	16	33	17	21
21	101	100	101	102	102	98	98	99	100	98	102	103	104	105	103	107	17	16	27	15	14
22	102	102	103	104	103	98	99	101	101	100	103	104	105	108	104	107	16	16	21	15	13
23	98	98	98	101	100	97	98	96	96	98	100	98	101	106	100	104	4	9	10	5	-2
24	99	99	100	96	100	96	98	99	98	98	101	100	104	106	102	104	18	17	27	15	15
25	96	95	96	99	97	98	97	95	94	97	100	95	100	103	101	102	2	2	3	0	1
26	93	95	96	99	94	91	90	90	89	88	89	89	97	100	94	101	94	13	17	39	19
27	92	98	97	97	96	98	98	96	96	99	101	98	102	101	100	105	6	10	9	12	4
28	91	93	94	98	92	85	87	89	84	84	87	85	94	99	91	100	94	8	6	4	-1
29	90	94	94	99	91	9	13	13	11	13	1	13	10	97	7	99	100	102	99	13	4
32	21	25	21	34	21	22	24	20	21	18	10	26	22	15	23	16	89	100	107	24	5
33	17	21	15	27	10	22	18	13	19	12	12	16	17	5	11	17	71	75	100	15	5

14/22

Фиг. 2. Продолжение

	REGN 14289	REGN 14283	2130	REGN 14247	REGN 14234	REGN 14230	REGN 14315	REGN 14284	REGN 14235	REGN 14294	7831	Применяем ый изотипичес кий контроль REGN 1932	
	mAb- 24	mAb- 28	mAb- 44	mAb- 30	mAb- 23	mAb- 19	mAb- 26	mAb- 20	mAb- 21	mAb- 29	mAb- 39	mAb- 32	mAb- 45
16	23	21	12	22	19	18	19	21	21	23	20	167	300
17	13	12	3	18	19	20	7	22	22	18	15	200	300
18	22	19	10	17	20	20	18	20	20	15	19	200	300
19	22	18	10	16	21	21	22	21	22	20	20	233	350
20	16	14	7	14	23	22	25	24	25	26	27	233	350
21	17	11	3	10	18	18	15	17	18	16	17	200	350
22	17	14	8	14	16	19	14	18	18	15	18	167	300
23	0	0	0	2	0	2	0	1	0	0	1	167	250
24	18	12	7	12	17	18	16	19	19	18	17	200	150
25	0	-1	-16	0	2	6	2	3	3	-2	3	67	100
26	18	18	17	45	15	16	23	41	41	20	17	133	0
27	14	20	70	12	6	7	6	10	9	7	7	33	0
28	0	0	-7	3	0	0	1	0	1	3	3	33	50
29	5	7	-1	9	4	4	6	5	4	5	11	100	200
32	10	15	16	20	13	11	15	17	14	19	22	133	300
33	9	9	1	10	14	6	9	17	14	17	0	267	250

Фиг. 2. Продолжение

					H4	B38	CA1	34	89	Ly555	REGN 15158	REGN 15156	REGN 15157	REGN 15166	REGN 15167	Cb6
	mAb	HM, захваченное с помощью RBD.mmh	HM, связанное с mAb	mAb-1	mAb- 38	mAb- 37	mAb- 42	mAb- 36	mAb- 35	mAb- 40	mAb- 3	mAb- 1	mAb- 2	mAb- 11	mAb- 12	mAb- 41
34	REGN14232	0,55±0,02	0,93±0,06	mab-31	84	19	12	85	30	16	13	21	17	17	12	22
35	REGN10987	0,59±0,01	1,28±0,02	mAb-34	114	-3	13	94	117	24	18	12	12	19	18	17
36	REGN14289	0,57±0,02	1,17±0,06	mab-24	108	0	25	94	105	91	96	97	19	11	10	15
37	REGN14283	0,52±0,02	1,05±0,04	mab-28	108	19	78	90	101	87	74	95	19	23	20	34
38	2130	0,55±0,02	1,03±0,04	mAb-44	107	13	74	82	101	86	90	91	16	21	17	26
39	REGN14247	0,56±0,02	0,93±0,05	mab-30	59	16	13	83	11	7	12	16	26	12	9	17
40	REGN14234	0,58±0,02	1,25±0,05	mab-23	1	18	12	98	13	7	17	19	16	15	15	15
41	REGN14230	0,56±0,01	1,21±0,04	mab-19	14	14	13	83	4	9	14	11	16	19	18	13
42	REGN14315	0,54±0,02	1,03±0,05	mab-26	11	15	21	85	7	12	15	16	19	23	20	21
43	REGN14284	0,55±0,02	1,04±0,04	mab-20	68	16	17	80	0	8	11	9	12	16	17	16
44	REGN14235	0,61±0,02	1,2±0,05	mab-21	56	5	0	89	0	0	0	0	0	0	0	0
45	REGN14294	0,57±0,02	1,06±0,05	mab-29	5	6	8	33	6	5	8	14	12	13	8	11
46	VIR7831	0,59±0,02	1,09±0,03	mAb-39	1	12	14	48	4	5	10	13	9	14	13	13
31	Применяемый изотипический контроль REGN1932	0,54±0,02	0,1±0,01	mab-32	31	29	31	26	17	21	22	27	26	25	21	31
30	2196	0,58±0,01	0,1±0,01	mAb-45	25	22	22	20	13	22	23	26	26	29	27	26

Фиг. 2. Продолжение

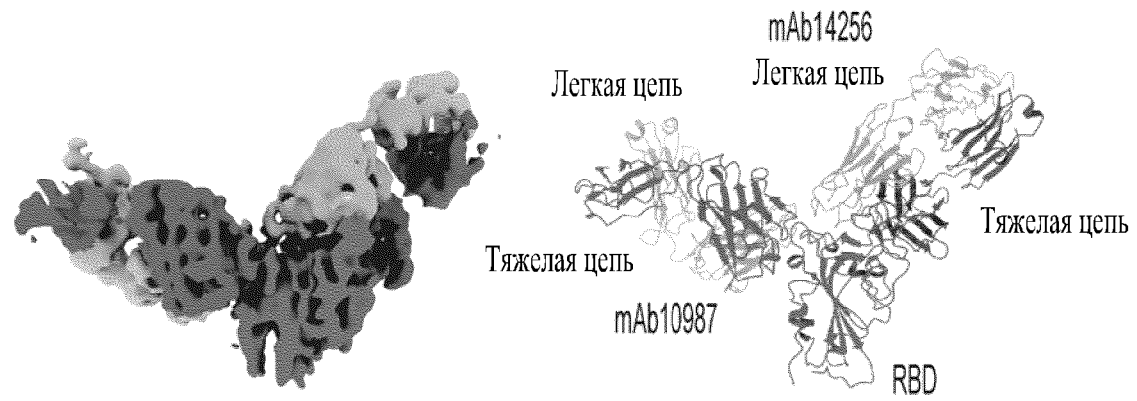
	REGN 15150	REGN 10954	REGN 15162	REGN 15159	REGN 15170	REGN 15164	REGN 15165	REGN 15151	REGN 15161	REGN 15160	33	REGN 15163	REGN 14255	REGN 14256	REGN 14312	REGN 10986	REGN 10985	CR 3022	Lanza	REGN 14232	87
	mAb- 14	mAb- 16	mAb- 7	mAb- 4	mAb- 13	mAb- 9	mAb- 10	mAb- 15	mAb- 6	mAb- 5	mAb- 33	mAb- 8	mAb- 22	mAb- 27	mAb- 25	mAb- 17	mAb- 18	mAb- 43	mAb- 46	mAb- 31	mAb- 34
34	17	12	11	34	19	23	22	15	20	21	16	15	18	44	22	19	11	11	30	100	89
35	16	21	16	30	11	17	17	19	16	14	6	21	13	29	13	10	10	10	9	109	100
36	14	10	10	27	7	15	16	13	15	16	7	12	11	1	19	10	8	5	4	105	99
37	25	17	16	33	15	27	26	21	22	21	8	19	17	15	52	12	16	13	23	105	98
38	20	17	14	29	14	22	23	19	18	20	12	17	14	15	64	11	10	14	27	101	90
39	13	9	9	27	8	17	17	11	16	15	11	11	14	10	16	12	8	6	16	101	89
40	17	17	17	33	16	17	18	16	19	18	12	16	16	6	16	16	8	7	17	99	93
41	20	17	16	30	15	14	19	19	17	17	2	15	14	10	15	6	13	13	14	104	96
42	20	20	14	30	11	21	20	19	23	19	6	18	18	13	26	10	13	13	19	101	91
43	20	17	15	30	15	15	21	18	14	14	0	13	10	13	16	5	9	10	14	103	93
44	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	103	96
45	10	6	7	26	4	12	12	10	14	13	9	9	14	0	11	8	5	2	11	97	87
46	12	15	11	29	10	14	18	12	14	12	4	14	11	4	15	8	3	4	10	95	84
31	20	17	18	36	16	33	31	21	31	27	24	21	30	12	31	23	19	14	33	15	22
30	22	26	19	36	22	30	26	25	28	25	20	25	27	18	27	20	17	14	36	13	13

Фиг. 2. Продолжение

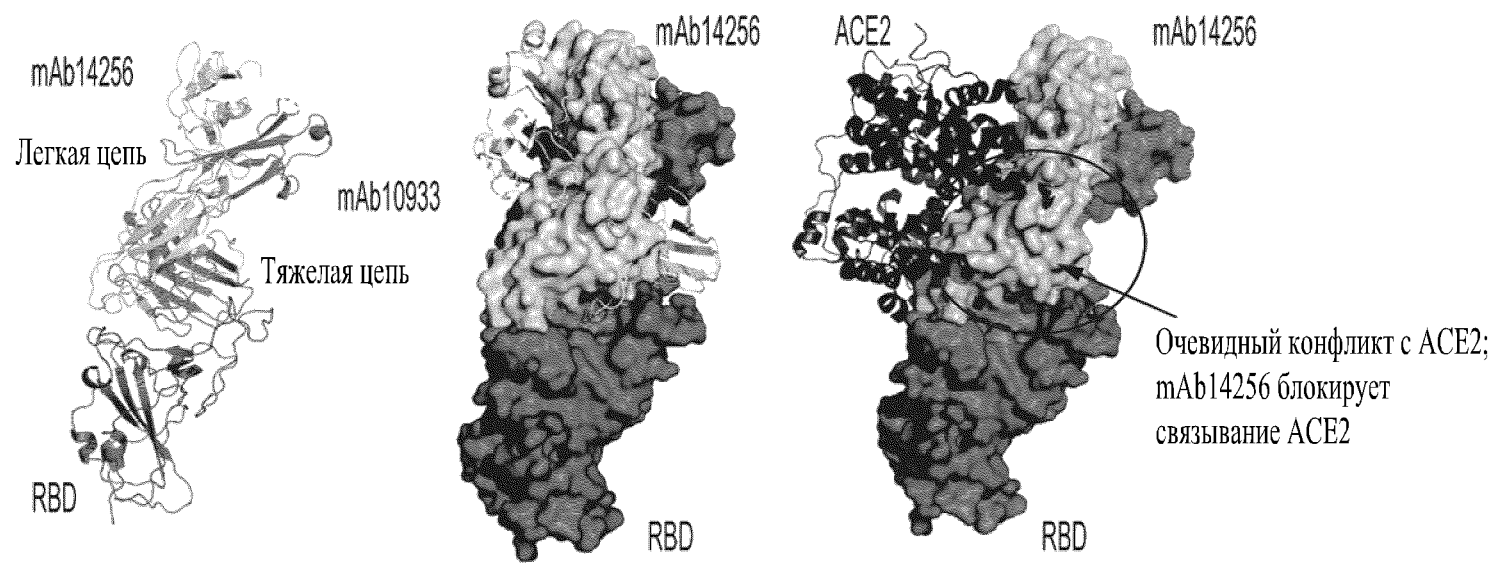
	REGN 14289	REGN 14283	2130	REGN 14247	REGN 14234	REGN 14230	REGN 14315	REGN 14284	REGN 14235	REGN 14294	7831	Применяем бы идентифичес кий контроль REGN 1932	
	mAb- 24	mAb- 28	mAb- 44	mAb- 30	mAb- 23	mAb- 19	mAb- 26	mAb- 20	mAb- 21	mAb- 29	mAb- 39	mAb- 32	mAb- 45
34	91	92	99	99	93	90	95	94	94	96	100	300	150
35	99	103	108	111	103	101	108	105	106	108	110	167	50
36	100	102	109	108	100	99	104	100	102	105	99	100	0
37	99	100	103	105	102	101	105	102	102	104	104	100	100
38	91	94	100	102	95	93	96	97	96	100	101	67	100
39	88	91	99	100	92	91	96	94	94	96	100	100	100
40	94	98	101	102	100	97	103	96	96	103	104	100	50
41	96	94	100	107	102	100	105	103	103	104	105	67	50
42	91	90	97	102	96	96	100	100	98	101	102	67	0
43	93	93	95	105	98	97	100	100	100	101	102	33	0
44	96	98	102	106	98	97	102	99	100	101	103	0	50
45	89	90	95	99	96	91	98	94	94	100	101	33	
46	84	85	92	98	92	88	97	91	89	98	100	33	0
31	23	20	12	15	21	24	21	27	26	16	21	100	100
30	21	19	6	11	13	17	9	19	18	12	11	67	400

18/22

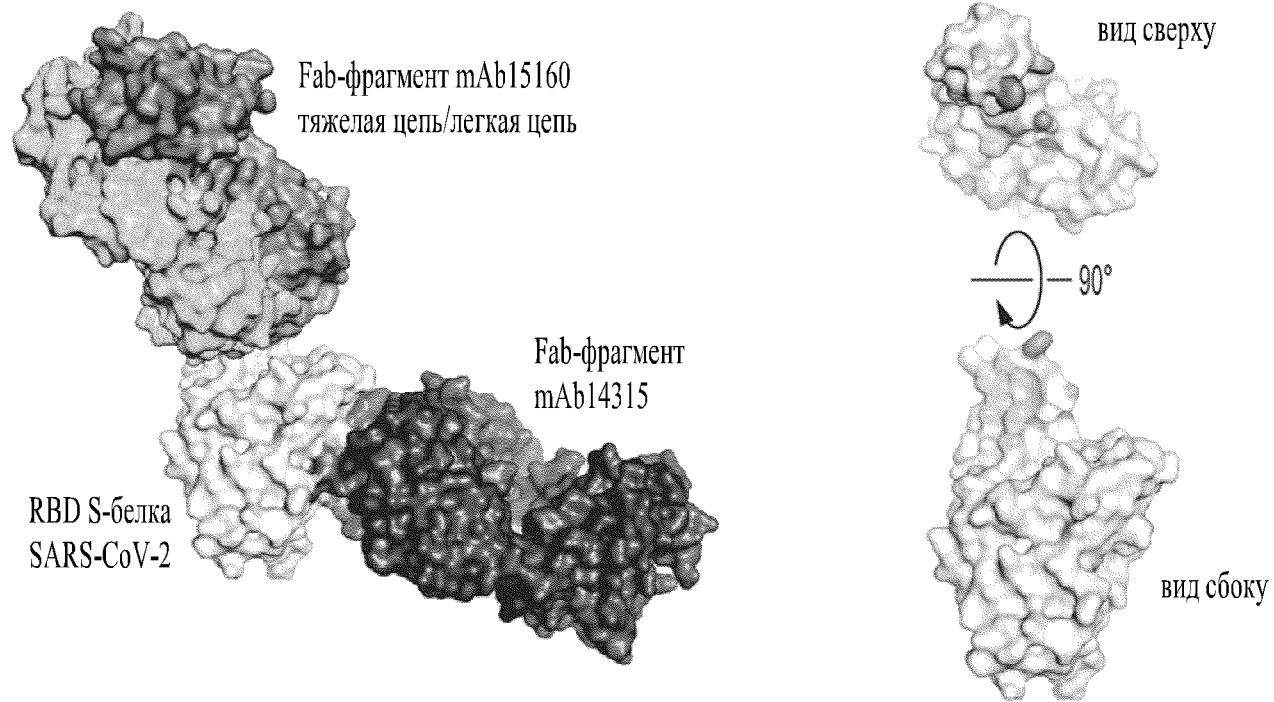
Фиг. 2.  
Продолжение



Фиг. 3

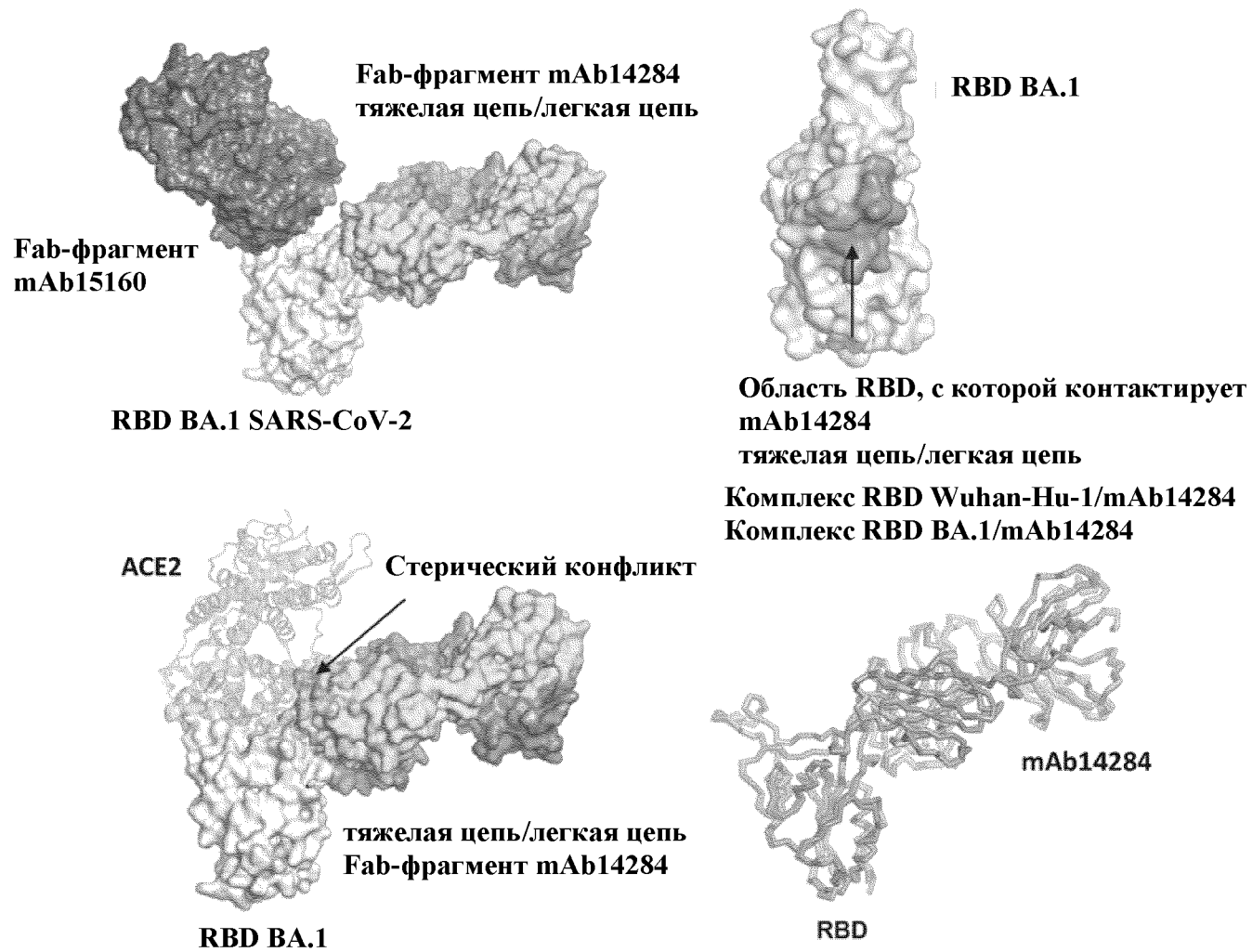


Фиг. 4



Фиг. 5





Фиг. 6