

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490469 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.22

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.14

---

(54) АНТИТЕЛА К МОНОКАРБОКСИЛАТНОМУ ТРАНСПОРТЕРУ 1 ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 63/261,177; 63/272,903

(32) 2021.09.14; 2021.10.28

(33) US

(86) PCT/US2022/076400

(87) WO 2023/044325 2023.03.23

(71) Заявитель:

ИММУНОМЕТАБОЛИЗМ  
ДЕВЕЛОПМЕНТ КОМПАНИ, ЛЛК  
(US)

(72) Изобретатель:

Дорси Фрэнк Чарльз, Грэнджер  
Джозеф Бенджамин, Рубцова Кира  
Владимировна, Шрёдер Оливер, Ванг  
Вей (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)

---

(57) Настоящее изобретение относится к антителам, которые специфически связываются с монокарбоксилатным транспортером 1 (MCT1) человека ("антитела к MCT1 человека"), композициям, содержащим такие антитела к MCT1 человека, и способам применения таких антител к MCT1 человека.

A1

202490469

202490469

A1

## АНТИТЕЛА К МОНОКАРБОКСИЛАТНОМУ ТРАНСПОРТЕРУ 1 ЧЕЛОВЕКА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее описание относится к области медицины. В частности, настоящее описание относится к антителам, которые специфически связываются с

5 монокарбоксилатным транспортером 1 (МСТ1) человека («антитела к МСТ1 человека»), композициям, содержащим такие антитела к МСТ1 человека, и способам применения таких антител к МСТ1 человека.

Монокарбоксилатный транспортер 1 (также известный как МСТ1, SLC16A1, HNF7, МСТ, МСТ1D или «член 1 семейства 16 переносчиков растворенных веществ») 10 представляет собой многократно пересекающий мембрану трансмембранный белок, ответственный за облегчение транспорта критических метаболитов, включая продукты гликолиза. МСТ1 представляет собой члена одного из крупнейших семейств 15 поверхностных мембранных белков, известных как белки-каналы растворенных веществ (SLC), в функции которых входит транспорт через мембраны критически важных клеточных питательных веществ, метаболитов, ионов, гормонов и липидов. МСТ1 20 принадлежит к семейству транспортеров SLC16, пять из которых, как было показано, транспортируют монокарбоксилаты, такие как пируват, лактат, и кетоны (такие как ацетоацетат и  $\beta$ -гидроксибутират) облегченным рН-зависимым и двунаправленным образом. Было показано, что все члены семейства SLC16 транспортеров, SLC16A1 (МСТ1), SLC16A7 (МСТ2), SLC16A8 (МСТ3) и SLC16A3 (МСТ4), транспортируют 25 монокарбоксилаты с  $K_m$  в диапазоне 1–40 мМ (Halestrap AP, *IUBMB Life*. 2012;64(1):1-9). МСТ1, МСТ3 и МСТ4 коэкспрессируются с содержащим Ig-домен поверхностным белком CD147 (Basigin), который во многих клетках является критически важным для обеспечения надлежащей экспрессии на клеточной поверхности. МСТ1 является особенно 30 важным для транспорта лактата в Т- и В-клетках (Fischer K, et al., *Blood*. 2007;109(9):3812-9).

Иммунные клетки претерпевают изменения в своих метаболических потребностях на протяжении роста и требуют определенных метаболических состояний для 35 осуществления своих эффекторных функций. Например, как гликолиз, так и митохондриальный окислительный метаболизм повышены в  $CD4^+$  Т-клетках у склонных к волчанке мышей B6.*Sle1.Sle2.Sle3* (TC) по сравнению с неаутоиммунными контролями

(Yin Y, et al., *Sci Transl Med.* 2015;7(274):274ra18). Лечение мышей ТС при помощи комбинации ингибитора митохондриального метаболизма метформина и ингибитора метаболизма глюкозы 2-дезоксид-глюкозы (2DG) нормализовало Т-клеточный метаболизм и обращало вспять появление биомаркеров заболевания (Yin Y, et al., *Sci Transl Med.* 2015;7(274):274ra18). Как метформин, так и 2DG также снижали продукцию IFN $\gamma$  in vitro (Yin Y, et al., *Sci Transl Med.* 2015;7(274):274ra18). Блокирование экспорта лактата уменьшает поток через гликолитический путь и, влияя на Мус, может уводить Т-клетки от эффекторных функций (Doherty JR, et al., *Cancer Research.* 2014;74(3):908-20; Wang R, et al., *Immunity.* 2011;35(6):871-82).

5

10           Субъекты, гомозиготные по мутациям потери функции МСТ1 (LOF), были определены в условиях стресса (инфекция, голодание) по изменениям в использовании и метаболизме кетонов. взрослые люди с дефицитом МСТ1 в прочих отношениях являются здоровыми (van Hasselt PM, *N Engl J Med.* 2014, 371(20):1900-7; Balasubramaniam S, et al., *JIMD Rep.* 2016;29:33-8). У детей проявляются нарушения утилизации кетонов и иногда

15           непереносимость физической нагрузки. Указанные различные симптомы исчезали с возрастом, возможно, вследствие роста скелетной мышечной массы в подростковом возрасте. Гетерозиготные члены семьи субъектов, гомозиготных по мутациям МСТ1, не имели в анамнезе кетоацидоза, что позволяет предположить, что мутации LOF вызывают кетоацидоз только в сочетании с дополнительными генетическими/экологическими

20           факторами (Balasubramaniam S, et al., *JIMD Rep.* 2016, 29:33-8). Вне иммунной системы МСТ1 экспрессируется во многих органах, в том числе скелетных мышцах, почке, печени, яичках, сердце и головном мозге, наряду с другими МСТ. Отсутствие широкой токсичности у субъектов с мутациями МСТ1, вероятно, связано с избыточностью МСТ. Например, все из МСТ1, МСТ2 и МСТ4 экспрессируются в сетчатке (Philp NJ,

25           *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003, 44(3):1305-11), и у субъектов с недостаточностью МСТ1 дефектов сетчатки не наблюдалось, что свидетельствует о функциональной избыточности. В настоящее время у индивидуумов с недостаточностью МСТ1 явных иммунодефицитов не наблюдалось. Помимо этого, люди с недостаточностью МСТ1 не имеют никаких дисфункций эритроцитов.

30           С учетом широкой экспрессии МСТ во многих тканях были разработаны низкомолекулярные ингибиторы МСТ. Однако многие из этих подходов, основанных на

низкомолекулярных веществах, влияют на множество МСТ, оказывая избирательные токсические эффекты, включая токсические эффекты для тканей. Таким образом, сохраняется потребность в терапевтических средствах, которые селективно и специфически нацелены на МСТ1.

5            Антитела, нацеленные на МСТ1, описаны, например, в WO19136300. Однако на текущий момент ни одно из известных антител, которые специфически связываются с МСТ1 человека, не одобрено для терапевтического применения или не находится в клинической разработке. Следовательно, сохраняется потребность в антителах, которые селективно и специфически связываются с МСТ1 человека, имеют желаемый профиль  
10           пригодности для разработки и профили безопасности для пациента и могут быть использованы для лечения ассоциированных с МСТ1 расстройств, таких как аутоиммунные состояния.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

В настоящем описании предложены антитела, которые селективно и специфически  
15           связываются с МСТ1 человека и ингибируют опосредованные МСТ1 ответы (например, транспорт метаболитов, пролиферацию Т-клеток и В-клеток) и/или вызывают дифференцировку регуляторных Т-клеток; и композиции, содержащие такие антитела к МСТ1, а также способы применения таких антител к МСТ1 и композиций. В частности, в настоящем описании предложены антитела к МСТ1 человека, которые специфически  
20           связываются с МСТ1 человека, имеют желаемые аффинности связывания, ингибируют опосредованные МСТ1 ответы, имеют желаемые профили пригодности для разработки и/или профили безопасности для пациента, например имеют низкий риск иммуногенности. Желаемые профили пригодности для разработки дополнительно снижают потенциально сложные и дорогостоящие изменения в последующих  
25           аналитических и производственных процессах. Антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения ассоциированных с МСТ1 расстройств, таких как аутоиммунные состояния (например, системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз или рассеянный склероз), аллергические состояния, воспалительные состояния, метаболические  
30           расстройства, расстройства у реципиентов трансплантата или клеточной терапии, МСТ1-положительные раковые заболевания, состояния индуцированного физической нагрузкой

гиперинсулинизма (ЕІНІ) и/или поликистозная болезнь почек (ADPKD). Таким образом, антитела к МСТ1 человека, предложенные в настоящем документе, обладают одним или более из следующих свойств: 1) специфически связываются с МСТ1 человека с желаемыми аффинностями связывания, 2) ингибируют транспорт метаболитов, опосредованный МСТ1, 3) ингибируют пролиферацию CD4 и CD8 Т-клеток, 4) ингибирует пролиферацию В-клеток, 5) вызывают дифференцировку регуляторных Т-клеток (например, регуляторных Т-клеток Foxp3+), 6) не вызывают значительного индуцирования опосредованного эффекторной функцией уничтожения (например, антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP)) или активацию нейтрофилов *in vitro*, 7) не вызывают значительного индуцирования опосредованной комплементом активности 8) низкий риск иммуногенности, 9) низкий риск окисления и/или деградации в культуре, 10) низкое или не обнаруживаемое связывание с сывороточным белком человека, 11) низкая гидрофобность, 12) желаемые свойства, такие как стабильность, растворимость и низкие неспецифические взаимодействия, например связывание со смолой аналитической колонки, обеспечение желаемого профиля пригодности для разработки и профиля безопасности для пациента для применения в лечении ассоциированных с МСТ1 расстройств.

В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, представляют собой полностью гуманизированные антитела. В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, специфически связываются с МСТ1 человека и/или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, содержат конкретные комбинации каркасных аминокислотных последовательностей, которые поддерживают и обеспечивают оптимальное представление конкретных аминокислотных последовательностей определяющих комплементарность областей (CDR), описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такие антитела к МСТ1 человека имеют желаемые аффинности связывания и функциональную активность, например описанные в настоящем документе. В дополнительных вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, специфически связываются с МСТ1 человека и ингибируют

транспорт метаболитов (например, лактата, пирувата, кетонов) и пролиферацию Т-клеток и/или В-клеток. В дополнительных вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, специфически связываются с МСТ1 человека и вызывают дифференцировку регуляторных Т-клеток. В таких вариантах осуществления увеличение доли регуляторных Т-клеток при помощи антител к МСТ1 человека настоящего описания приводит к ингибированию аутоиммунных ответов. В дополнительных вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют желаемые профили пригодности для разработки и/или профили безопасности для пациента, например приемлемый риск иммуногенности, сниженные или устраненные: окисление и деградация в культуре; неспецифическое связывание с сывороточным белком (например, сывороточным IgG, аполипопротеином) и/или гидрофобность. Эти желаемые профили пригодности для разработки указывают на снижение риска агрегации и/или снижения выхода, снижение риска ускоренного клиренса, желаемый фармакокинетический профиль, растворимость, стабильность и/или меньшие проблемы при последующих процессах очистки и анализа.

В других вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека настоящего описания не вызывают значительного индуцирования опосредованного эффекторной функцией уничтожения и/или активности комплемента C1q.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 31, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 34, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 36, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 40, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 41, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 42, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 44, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 45, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 46, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем HCDR1 содержит HCDR1 содержит SEQ ID NO: 48, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит

SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 49, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 50, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 52, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 53, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 54, и легкую цепь (LC), содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 56, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 57, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь (HC), содержащую SEQ ID NO: 58, и легкую цепь (LC), содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с

МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 60, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 61, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 62, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 64, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 65, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 66, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с МСТ1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 68, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 69, и VL,

содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 70, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

5 В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит  
10 SEQ ID NO: 72, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 74, и LC,  
15 содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит  
20 определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 76, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 77, и VL,  
25 содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 78, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с  
30 MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит

определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 80, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 81, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 82, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 84, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 85, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 86, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 88, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 89, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 90, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

5 В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 72, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а  
10 LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 73, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 74, и LC, содержащую SEQ ID NO: 10.

15 В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 68, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 4, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а  
20 LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 69, и VL, содержащую SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело или его  
25 антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 70, и LC, содержащую SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при  
30

этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80 или SEQ ID NO: 84, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 41, 49, 53, 61, 77, 81 или 85, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 42, 50, 54, 62, 78, 82 или 86, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 97, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления, Хаа<sub>2</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой валин или аргинин, Хаа<sub>7</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой аргинин или лейцин, Хаа<sub>9</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой аспарагин или глицин, Хаа<sub>10</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой тирозин или изолейцин, Хаа<sub>12</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой лейцин или изолейцин, а Хаа<sub>13</sub> в SEQ ID NO: 97 представляет собой глутамин, валин или глицин. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 41, 49, 53, 61, 77, 81 или 85, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 42, 50, 54, 62, 78, 82 или 86, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37. В таких вариантах осуществления антитела к MCT1 человека, описанные в настоящем документе, имеют желаемые связывание и функциональную активность.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит

определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 44 или SEQ ID NO: 88, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 45 или 89, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 46 или 90, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37. В таких вариантах осуществления описанные антитела к MCT1 человека имеют желаемые связывание и функциональную активность.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 98, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления Хаа<sub>4</sub> в SEQ ID NO: 98 представляет собой аргинин или серин, и Хаа<sub>9</sub> в SEQ ID NO: 98 представляет собой изолейцин или глутаминовую кислоту, а Хаа<sub>13</sub> в SEQ ID NO: 98 представляет собой глутаминовую кислоту или аргинин. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 45 или 89, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 46 или 90, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37. В таких вариантах осуществления антитела к MCT1 человека, описанные в настоящем документе, имеют желаемые связывание и функциональную активность.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит

определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 72, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В

5 некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 57, 65, 69 или 73, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 58, 66, 70 или 74, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37. В таких вариантах осуществления антитела к MCT1 человека, описанные  
10 в настоящем документе, имеют желаемые связывание и функциональную активность.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека и содержит VH и VL, причем VH содержит определяющие  
15 комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, и VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, при этом HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 99, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5, а LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления Хаа<sub>4</sub> в SEQ ID NO: 99 представляет собой аргинин или лейцин, и Хаа<sub>6</sub> в SEQ ID NO: 99 представляет  
20 собой гистидин, аргинин или тирозин, а Хаа<sub>20</sub> в SEQ ID NO: 99 представляет собой аланин или пролин. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH, содержащую SEQ ID NO: 57, 65, 69 или 73, и VL, содержащую SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HC, содержащую SEQ ID NO: 58, 66, 70 или  
25 74, и LC, содержащую SEQ ID NO: 37. В таких вариантах осуществления антитела к MCT1 человека, описанные в настоящем документе, имеют желаемые связывание и функциональную активность.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC и LC содержат  
30 следующие аминокислотные последовательности:

а. HC содержит SEQ ID NO: 9, и LC содержит SEQ ID NO: 10;

- b. HC содержит SEQ ID NO: 9, и LC содержит SEQ ID NO: 15;
- c. HC содержит SEQ ID NO: 19, и LC содержит SEQ ID NO: 15;
- d. HC содержит SEQ ID NO: 23, и LC содержит SEQ ID NO: 24; или
- e. HC содержит SEQ ID NO: 28, и LC содержит SEQ ID NO: 24.

5 В другом варианте осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь (HC), содержащую SEQ ID NO: 9, 19, 23 или 28, и легкую цепь (LC), содержащую SEQ ID NO: 10, 15 или 24. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах

10 осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело,

15 содержащее тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 23, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено антитело, содержащее тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 28, и легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 24.

В другом варианте осуществления в настоящем описании предложено антитело,

20 содержащее переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую SEQ ID NO: 7, 18, 21 или 27, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую SEQ ID NO: 8, 13 или 22. В некоторых вариантах осуществления VH содержит SEQ ID NO: 7, и VL содержит SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления VH содержит SEQ ID NO: 7, и VL содержит SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления VH содержит SEQ ID

25 NO: 18, и VL содержит SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления VH содержит SEQ ID NO: 21, и VL содержит SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления VH содержит SEQ ID NO: 27, и VL содержит SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления антитела к MCT1 человека, описанные в настоящем документе, имеют модифицированные переменные области. В некоторых

30 вариантах осуществления модификации находятся в VH. В некоторых вариантах осуществления модификации находятся в VL. В некоторых вариантах осуществления

модификации находятся в VH и VL. В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют разные человеческие каркасные области. В некоторых вариантах осуществления VH и VL антител к МСТ1 человека, описанных в настоящем документе, содержат конкретную комбинацию

5 каркасных аминокислотных последовательностей для поддержания конкретных аминокислотных последовательностей CDR, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления VH и VL антител к МСТ1 человека, описанных в настоящем документе, имеют конкретную комбинацию каркасных аминокислотных последовательностей, которые обеспечивают оптимальную презентацию аминокислотных

10 последовательностей CDR, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления конкретная комбинация каркасных аминокислотных последовательностей, предложенных в настоящем документе, поддерживает конкретные аминокислотные последовательности CDR, предложенные в настоящем документе, и осуществляет оптимальную презентацию аминокислотных последовательностей CDR, обеспечивая

15 желаемую аффинность связывания и функциональную активность антител (например, ингибирование транспорта метаболитов и пролиферации В- и/или Т-клеток и стимуляция дифференцировки регуляторных Т-клеток) и/или профили пригодности для разработки и/или улучшенной безопасности для пациента. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека настоящего описания обладают улучшенными

20 профилями пригодности для разработки и/или безопасности по сравнению с антителами к МСТ1, известными в данной области, например INX444, описанное в WO19136300. В таких вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют сниженный риск иммуногенности по сравнению с INX444. В других вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе,

25 имеют сниженное окисление и разложение в культуре по сравнению с INX444. В других вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют сниженное или устраненное неспецифическое связывание с сывороточным белком человека по сравнению с INX444. В других вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют сниженные неспецифические

30 взаимодействия, такие как связывание со смолой колонки для очистки, по сравнению с INX444. В дополнительных вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека,

описанные в настоящем документе, имеют сниженную гидрофобность по сравнению с INX444. Таким образом, антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют меньше проблем в последующих процессах очистки и анализа и/или улучшенные фармакокинетические профили по сравнению с INX444.

5 В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют модифицированную константную область IgG1 человека или IgG4 человека.

В некоторых вариантах осуществления антитело к МСТ1 человека, описанное в настоящем документе, имеет модифицированную область Fc (например, область Fc IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4), эффекторные функции Fc которой снижены или устранены. Такие антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, демонстрируют сниженное или устраненное связывание с FcγR-рецепторами, что приводит к снижению цитотоксичности по сравнению с антителами, содержащими область Fc IgG дикого типа. Безопасность пациента может быть улучшена благодаря в достаточной степени

10

15 сниженным или устраненным эффекторным функциям таких антител к МСТ1 человека, содержащих модифицированную область Fc.

В некоторых вариантах осуществления антитело к МСТ1 человека имеет изотип IgG1 человека. В таких вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют модифицированную область Fc IgG1, эффекторные функции Fc которой устранены, т. е. IgG1 Fc — безэффекторный. Например, такие антитела к МСТ1 человека содержат область Fc IgG1, содержащую аминокислотные замены L234A, L235E, G237A, A330S и P331S, демонстрируют сниженное связывание с FcγR и C1q рецепторами (все аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса ЕС). В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека,

20

25 описанные в настоящем документе, имеют модифицированную область Fc IgG1 человека, содержащую аланин в положении остатка 234, глутаминовую кислоту в положении остатка 235, аланин в положении остатка 237, серин в положении остатка 330 и серин в положении остатка 331 (все остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса ЕС), что также называется областью Fc IgG1EN. В других вариантах осуществления

30

антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, имеют модифицированную область Fc IgG1 человека, содержащую аланин в положении остатка

234, аланин в положении остатка 235, аргинин в положении остатка 269 и аланин в положении остатка 322 (все остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса ЕС), что также называется областью Fc INX LALA.

Различные аллотипы (полиморфизмы) IgG1 человека, например аллотипы G1m3, G1m17, G1m1 и G1m2, были описаны ранее (Jefferis R., et al., mAbs 1(4): 1-7, 2009; Webster C., et al., mAbs 2016, 8 (2): 253-263). Тяжелая цепь белка IgG1 человека может быть экспрессирована в виде аллотипа G1m3, G1m17,1 или G1m17,1,2; для IgG4 аллотипы не определены (Jefferis R., et al., mAbs 1(4): 1-7, 2009). В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, содержат тяжелую цепь аллотипа G1m3 IgG1, которая содержит аргинин в положении 214, глутамат в положении 356 и метионин в положении 358 (все остатки, пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса ЕС). В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, содержат тяжелую цепь аллотипа G1m17,1 IgG1, которая содержит лизин в положении 214, аспартат в положении 356 и лейцин в положении 358 (все остатки, пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса ЕС).

МСТ1 человека экспрессируется на активированных Т- и В-клетках. Антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, при связывании с МСТ1, снижают, подавляют, уменьшают или иным образом ингибируют функции МСТ1 в клетках, экспрессирующих МСТ1, таких как активированные Т-клетки и В-клетки. В таких вариантах осуществления антитело к МСТ1 человека или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с МСТ1 человека и ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт, пролиферацию CD4 и CD8 Т-клеток и/или пролиферацию В-клеток. В некоторых вариантах осуществления антитело к МСТ1 человека или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт в Т-клетках и приводит к изменениям в дифференцировке Т-клеток. Такие изменения в дифференцировке Т-клеток могут дополнительно улучшать дифференцировку регуляторных Т-клеток (Treg). Регуляция регуляторных Т-клеток включает, без ограничений, Treg FoxP3<sup>+</sup> и Foxp3<sup>-</sup>. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека и ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около

70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека и ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт метаболитов на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%,  
5 около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека и ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт пирувата на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий  
10 фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека и ингибирует опосредованный МСТ1 транспорт лактата на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека на Т-клетках и ингибирует  
15 опосредованную МСТ1 пролиферацию CD4 Т-клеток на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека на Т-клетках и ингибирует  
20 опосредованную МСТ1 пролиферацию CD8 Т-клеток на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека на Т-клетках и ингибирует  
25 опосредованную МСТ1 пролиферацию CD4 и CD8 Т-клеток на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент настоящего описания связывается с МСТ1 человека на В-клетках и ингибирует опосредованную МСТ1 пролиферацию В-клеток на около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90% или около 100%.

В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека настоящего описания связываются с МСТ1 человека и ингибируют опосредованный МСТ1 человека транспорт зависимым от конформации образом.

5 В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие тяжелую цепь, или легкую цепь, или VH, или VL новых антител к МСТ1 человека, или векторы, содержащие такие нуклеиновые кислоты.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложена нуклеиновая кислота, содержащая последовательность SEQ ID NO: 11, 20, 25, 29, 38, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 12, 17, 26 или 39.

10 В некоторых вариантах осуществления предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие тяжелую цепь или легкую цепь антител, специфически связывающихся с МСТ1 человека. В некоторых вариантах осуществления предложены нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 10, 15, 24 или 37. В некоторых вариантах  
15 осуществления предложены нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую тяжелую цепь антитела, которая содержит SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90. Например, нуклеиновая кислота может содержать последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11, 20, 25, 29, 38, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87 или 91. В некоторых вариантах осуществления предложены  
20 нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую легкую цепь антитела, которая содержит SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37. Например, нуклеиновая кислота может содержать последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 12, 17, 26 или 39.

В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие VH или VL антител, специфически связывающихся с  
25 МСТ1 человека. В некоторых вариантах осуществления предложены нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 7, 18, 21, 27, 34, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 8, 13, 22 или 35. В некоторых вариантах осуществления предложены нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую VH антитела, которая содержит SEQ ID NO: 7, 18, 21, 27, 34, 41, 45, 49, 53,  
30 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85 или 89. В некоторых вариантах осуществления предложены

нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую VL антитела, которая содержит SEQ ID NO: 8, 13, 22 или 35.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего описания предложены векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь или легкую цепь антитела. Например, такие векторы могут содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37.

10 В настоящем документе также предложены векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую VH или VL антитела. Например, такие векторы могут содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 7, 18, 21, 27, 34, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85 или 89. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 8, 13, 22 или 35.

15 В настоящем документе также предложены векторы, содержащие первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь антитела, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 20 70, 74, 78, 82, 86 или 90. и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37.

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10. Согласно 25 некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 19, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, 30 кодирующую SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO:



кодирующую SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 78, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую

5 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 82, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 86, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам

10 осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 90, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 74, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.

15 Согласно некоторым вариантам осуществления вектор содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 70, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.

Кроме того, предложены композиции, содержащие первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь антитела, и второй

20 вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37.

25 В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, и

30 второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор,



второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 70, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 74, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 78, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 82, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 86, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 90, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 74, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 70, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.

Нуклеиновые кислоты настоящего описания могут быть экспрессированы в клетке-хозяине, например после того, как нуклеиновые кислоты были функционально связаны с последовательностью управления экспрессией. Последовательности контроля экспрессии, способные к экспрессии нуклеиновых кислот, с которыми они функционально связаны, хорошо известны в данной области техники. Вектор экспрессии может включать

последовательность, кодирующую один или более сигнальных пептидов, которые облегчают секрецию полипептида (-ов) из клетки-хозяина. Векторы экспрессии, содержащие нуклеиновую кислоту, представляющую интерес (например, нуклеиновую кислоту, кодирующую тяжелую цепь или легкую цепь антитела), могут быть перенесены в 5 клетку-хозяина с помощью хорошо известных способов, например, стабильной или временной трансфекции, трансформации, трансдукции или инфекции. Кроме того, векторы экспрессии могут содержать один или более селективных маркеров, например, тетрациклин, неомицин и дигидрофолатредуктазу, чтобы облегчить детектирование клеток-хозяев, трансформированных целевыми последовательностями нуклеиновых 10 кислот.

В другом аспекте в настоящем документе предложены клетки, например, клетки-хозяева, содержащие нуклеиновые кислоты, векторы или композиции нуклеиновых кислот, описанные в настоящем документе. Клетка-хозяин может представлять собой клетку, стабильно или временно трансфицированную, трансформированную, 15 трансдуцированную или инфицированную одним или более векторами экспрессии, экспрессирующими полное антитело, описанное в настоящем документе, или его часть. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин может быть стабильно или временно трансфицирована, трансформирована, трансдуцирована или инфицирована вектором экспрессии, экспрессирующим полипептиды HC и LC антитела настоящего описания. В 20 некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин может быть стабильно или временно трансфицирована, трансформирована, трансдуцирована или инфицирована первым вектором, экспрессирующим полипептиды HC, и вторым вектором, экспрессирующим полипептиды LC антитела, описанного в настоящем документе. Такие клетки-хозяева, например клетки-хозяева млекопитающих, могут экспрессировать антитела, которые 25 специфически связываются с MCT1 человека, описанные в настоящем документе. Клетки-хозяева млекопитающих, о которых известно, что они способны экспрессировать антитела, включают клетки CHO, клетки HEK293, клетки COS и клетки NS0.

В некоторых вариантах осуществления клетка, например клетка-хозяин, содержит вектор, содержащий первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую 30 SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37.

В некоторых вариантах осуществления клетка, например клетка-хозяин, содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10, 15, 24 или 37.

В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 70 или 74, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9 или 19, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 23 или 28, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 24. В некоторых вариантах осуществления клетка содержит первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37.

В настоящем описании дополнительно предложен способ получения антитела или его антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с МСТ1 человека, описанным в настоящем документе, посредством культивирования клетки-хозяина, описанной выше, например клетки-хозяина млекопитающего, в условиях, в которых осуществляется экспрессия антитела, и выделения экспрессированного антитела из культуральной среды. Культуральная среда, в которую было секретировано антитело, может быть очищена с помощью обычных методик. Могут быть использованы различные методы очистки белка, и указанные методы известны в данной области техники и описаны, например: Deutscher, *Methods in Enzymology* 182: 83–89 (1990) и Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, 3rd Edition, Springer, NY (1994).

В настоящем описании дополнительно предложены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, полученные любым из способов, описанных в настоящем документе.

5 Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие антитело, нуклеиновую кислоту или вектор, описанный в настоящем документе. Такие фармацевтические композиции могут также содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей. Фармацевтические композиции могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники (например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed. (2012), A. Loyd et al., Pharmaceutical Press).

10 В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, нуклеиновые кислоты, векторы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для ингибирования активированных Т-клеток и/или В-клеток и для лечения состояний, ассоциированных со сверхактивными Т-клетками и В-клетками, таких как аутоиммунные, аллергические или воспалительные состояния. В некоторых вариантах осуществления антитела к МСТ1 человека, нуклеиновые кислоты, векторы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для повышения активности или количества регуляторных Т-клеток и для лечения состояний, ассоциированных со сверхактивными Т-клетками и В-клетками, таких как аутоиммунные, аллергические или воспалительные состояния. Такие аутоиммунные, воспалительные и аллергические состояния включают, например, ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит, псориаз, склеродермию, рассеянный склероз, волчанку, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), иммунную тромбоцитопению (ИТП), диабет, реакцию «трансплантат против хозяина» (GvHD), саркоидоз, аллергическую астму и гепатотоксичность, ассоциированную с гепатитом. Эти антитела к МСТ1 человека также могут быть использованы для лечения реципиента трансплантата или клеточной терапии путем ингибирования нежелательных Т-клеточных иммунных ответов против трансплантированных клеток, тканей или органов, таких как тканевые трансплантаты, терапия клетками CAR-T или конструкторы или клетки генной терапии, содержащие конструкторы.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложены способы лечения аутоиммунного состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к МСТ1 человека, нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело, вектора, содержащего такую нуклеиновую кислоту, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело, предложенное в настоящем документе. Примеры аутоиммунных состояний включают системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз или рассеянный склероз. В дополнительном варианте осуществления в настоящем описании предложены способы лечения аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, расстройства у реципиента трансплантата или клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, состояния индуцированного физической нагрузкой гиперинсулинизма (ЕІНІ) или поликистозной болезни почек (ADPKD) у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела, нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело, вектора, содержащего такую нуклеиновую кислоту, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело, как предложено в настоящем документе. Антитела, нуклеиновые кислоты, векторы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить парентеральными путями (например, подкожно и внутривенно).

В некотором варианте осуществления в настоящем описании предложены антитела к МСТ1 человека, нуклеиновые кислоты, векторы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в терапии. Кроме того, в настоящем описании также предложены антитела к МСТ1 человека, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в лечении аутоиммунного состояния, аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, реципиента трансплантации или клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, ЕІНІ или ADPKD. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены антитела к МСТ1 человека, нуклеиновые кислоты, векторы, клетки или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в лечении аутоиммунного состояния, например

системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, псориаза или рассеянного склероза.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение антител к МСТ1 человека, нуклеиновой кислоты, вектора, клетки или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для применения в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного состояния, аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, реципиента трансплантации или клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, ЕІНІ или ADPKD.

Одним из потенциальных преимуществ способов и терапевтических применений, описанных в настоящем документе, является возможность обеспечения выраженного и/или длительного облегчения для пациента, страдающего от аутоиммунного состояния, аллергического заболевания, воспалительного состояния, метаболического расстройства, расстройства у реципиента трансплантата или клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, ЕІНІ или ADPKD, с приемлемым профилем пригодности для разработки и/или безопасности, включая приемлемую иммуногенность, переносимость, токсичность и/или нежелательные явления, так чтобы пациент получил пользу от способа лечения в целом.

Термин «МСТ1», используемый в настоящем документе, если не указано иное, относится к любому нативному зрелому МСТ1, который получается в результате обработки белка-предшественника МСТ1 в клетке. Термин включает МСТ1 из любого источника от позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки или макаки-резус) и грызуны (например, мыши и крысы), если не указано иное. Термин также включает варианты МСТ1 природного происхождения, например сплайсированные варианты или аллельные варианты. Аминокислотная последовательность примера МСТ1 человека известна в данной области, например эталонная последовательность под номером в NCBI NP\_003042.3 (SEQ ID NO: 95). Аминокислотная последовательность примера МСТ1 яванского макака также известна в данной области, например учетный номер UniProt A0A2K5VB69 (SEQ ID NO: 96). Термин «МСТ1 человека» используется в настоящем документе для совокупного обозначения всех известных изоформ и полиморфных форм МСТ1 человека.

Термин «антитело», используемый в настоящем документе, относится к молекуле иммуноглобулина, которая связывает антиген. Варианты осуществления антитела включают моноклональное антитело, поликлональное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело, биспецифичное или полиспецифичное антитело или конъюгированное антитело. Антитела могут относиться к любому классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA) и любому подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

Пример антитела представляет собой антитело типа иммуноглобулина G (IgG), состоящее из четырех полипептидных цепей: двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), которые поперечно сшиты посредством межцепочечных дисульфидных связей. Аминоконцевая часть каждой из четырех полипептидных цепей включает в себя переменную область из приблизительно 100–125 или более аминокислот, в первую очередь отвечающую за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть каждой из четырех полипептидных цепей содержит константную область, в первую очередь, отвечающую за эффекторную функцию. Каждая тяжелая цепь состоит из переменной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи. Термин «константная область тяжелой цепи», используемый в настоящем документе, относится к области антитела, которая содержит область Fc и домен CH1 тяжелой цепи антитела. Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи. Изотип IgG можно дополнительно разделить на подклассы (например, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4). Нумерация аминокислотных остатков в константной области соответствует нумерации индекса ЕС по Кабату. Kabat et al, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th edition, Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (1991). Термины «нумерация ЕС по индексу» или «нумерация ЕС» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающимися с областями, которые являются более консервативными и называются каркасными областями (FR). CDR экспонируются на поверхности белка и являются важными участками антитела для специфичности связывания антигена. Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксильному

концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В настоящем документе три CDR тяжелой цепи обозначены как «HCDR1, HCDR2 и HCDR3», а три CDR легкой цепи обозначены как «LCDR1, LCDR2 и LCDR3». CDR содержат большинство остатков, которые формируют специфичные взаимодействия с антигеном.

- 5 Определение принадлежности аминокислотных остатков к CDR может быть выполнено в соответствии с хорошо известными схемами, в том числе описанными в Kabat (Kabat et al., “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)), Chothia (Chothia et al., “Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 196, 901–917 (1987); Al-Lazikani et al., “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 273, 927–948 (1997)), North (North et al., “A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations”, *Journal of Molecular Biology*, 406, 228–256 (2011)) или в IMGT (международная база данных ImMunoGeneTics, доступная по адресу [www.imgt.org](http://www.imgt.org); см. Lefranc et al., *Nucleic Acids Res.* 1999; 27:209–212). Области CDR антител к МСТ1
- 10
- 15 человека, описанных в настоящем документе, определяются комбинацией определений, описанных выше.

Варианты осуществления по настоящему описанию также включают фрагменты антитела или антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат по меньшей мере часть антитела, сохраняющую способность специфично взаимодействовать с антигеном, такие как фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, scFab, дисульфид-связанные Fv (sdFv), фрагмент Fd или линейные антитела, которые могут быть, например, слиты с областью Fc или константной областью тяжелой цепи IgG.

20

Термин «область Fc», используемый в настоящем документе, относится к области антитела, которая содержит домены CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> тяжелой цепи антитела. Необязательно область Fc может включать в себя часть шарнирной области или всю шарнирную область тяжелой цепи антитела. Биологические активности, такие как эффекторная функция, связаны с областью Fc, которая варьируется в зависимости от изоформа антитела. Примеры эффекторных функций антител включают связывание рецептора Fc, антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC), антителозависимый

25

30 клеточноопосредованный фагоцитоз (ADCP), связывание C1q, комплемент-зависимую

цитотоксичность (CDC), фагоцитоз, угнетение рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора); и активацию В-клеток.

5 Термин «Fc-рецептор» или «FcR» описывает рецептор, который связывается с областью Fc антитела. В некоторых вариантах осуществления FcR представляет собой человеческий FcR с нативной последовательностью. Термин «Fc гамма-рецептор» или «FcγR» представляет собой FcR, который связывается с антителом IgG и включает рецепторы подклассов FcγRI, FcγRII и FcγRIII, включая аллельные варианты и формы альтернативного сплайсинга этих рецепторов. Рецепторы FcγRII включают FcγRIIA («активирующий рецептор») и FcγRIIB («ингибирующий рецептор»), которые имеют  
10 аминокислотные последовательности, различающиеся в основном своими цитоплазматическими доменами. FcR рассматриваются в Ravetch and Kinet, *Ann. Rev. Immunol.*, 9:457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods*, 4:25-34 (1994); и de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.*, 126:330-41 (1995).

15 Термины «связывать» и «связывает», используемые в настоящем документе, предназначены для обозначения, если не указано иное, способности белка или молекулы образовывать химическую связь или взаимодействие на основании притяжения с другим белком или молекулой, что приводит к близости двух белков или молекул, как определено обычными методами, известными в данной области техники.

20 Термин «нуклеиновая кислота», используемый в настоящем документе, относится к полимерам нуклеотидов, включая одноцепочечные и/или двухцепочечные молекулы, содержащие нуклеотиды, такие как молекулы ДНК, кДНК и РНК, включающие нативные, модифицированные нуклеотиды и/или их аналоги. Полинуклеотиды по настоящему изобретению также могут включать в себя субстраты, включенные в них, например, посредством ДНК- или РНК-полимеразы или синтетической реакции.

25 Термин «субъект», используемый в настоящем документе, относится к млекопитающему, включая, без ограничений, человека, шимпанзе, человекообразную обезьяну, обезьяну, крупный рогатый скот, лошадь, овцу, козу, свинью, кролика, собаку, кошку, крысу, мышь, морскую свинку и тому подобное. Предпочтительно субъект представляет собой человека.

30 Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству белка или нуклеиновой кислоты, или вектора, или

композиции, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение или ингибирование активности фермента или белка или ослабление симптомов, облегчение состояний, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания или предотвращение заболевания и т. д. В не имеющем ограничительного характера варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» 5 относится к необходимому количеству (в дозировках и в течение периодов времени и для средств введения) белка, или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции, которое при введении субъекту является эффективным для по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предотвращения и/или ослабления состояния, или 10 расстройства, или заболевания с достижением желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество белка, или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции может варьироваться в соответствии с факторами, такими как состояние заболевания, возраст, пол и масса субъекта, а также способность белка, или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции вызывать желаемый ответ у индивида. 15 Терапевтически эффективным количеством является также количество, при котором любые токсические или вредные эффекты белка, или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции настоящего изобретения перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

Термин «ингибирует», используемый в настоящем документе, относится, 20 например, к сокращению, снижению, замедлению, уменьшению, остановке, нарушению, отмене, противодействию или блокированию биологического ответа или активности, но не обязательно указывает на полное устранение биологического ответа или активности.

Термин «лечение» или «лечить», используемый в настоящем документе, относится 25 ко всем процессам, при которых возможны замедление, контроль, отсрочка или остановка прогрессирования расстройств или заболевания, описанного в настоящем документе, или ослабление симптомов расстройства или заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов расстройства или заболевания. Лечение включает введение белка или нуклеиновой кислоты, или вектора, или композиции для лечения 30 заболевания или состояния у пациента, в частности, у человека.

В настоящем документе термин «примерно» означает «в пределах 5%».

В настоящем документе термин, обозначающий объект в единственном числе, и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего описания (в частности, в контексте формулы описания), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, за исключением случаев, когда указано иное, или это явно противоречит контексту.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

- На **ФИГ. 1** показано, что антитело к МСТ1 человека Ab1 связывается с МСТ1 человека и увеличивает дифференцировку регуляторных Т-клеток в зависимости от концентрации.
- 10 На **ФИГ. 2А, 2В и 2С** показано, что антитело к МСТ1 человека Ab6 не вызывает в значительной мере Fc-опосредованной эффекторной функциональной активности ADCC (3А) или ADCP (3В) или активности CDC (3С).
- На **ФИГ. 3А и 3В** показаны хроматограммы препаративной эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР) для антитела к МСТ1 человека Ab1 (1А) и антител
- 15 INX444 (1В) после культивирования клеток и аффинного захвата.
- На **ФИГ. 4** показаны наложения аналитических хроматограмм ЭХР со сравнением времени удерживания для антитела к МСТ1 человека Ab1 и INX444 IgG1EN.
- На **ФИГ. 5** показано, что мыши, получавшие антитело к МСТ1 человека Ab1, демонстрируют защиту от потери массы на мышинной модели GvHD.
- 20 На **ФИГ. 6** показано, что мыши, получавшие антитело к МСТ1 человека Ab6, демонстрируют защиту от потери массы на мышинной модели GvHD.

### **ПРИМЕРЫ**

- 25 Следующие примеры предложены для иллюстрации, без ограничений, заявленного изобретения.

#### **Пример 1. Получение и конструирование гуманизированных антител к МСТ1 (антител к МСТ1 человека)**

- Конструирование и получение антител.* Гуманизированные антитела к МСТ1
- 30 получали путем конструирования и эмпирического тестирования исходного крысиного моноклонального антитела к МСТ1 M1056 (описанного в WO19136300) методом

гуманизации и конструирования CDR. Ранее описанное моноклональное антитело INX444 [описано в WO19136300] получали из исходного крысиного антитела M1056 посредством гуманизации, конструирования CDR и перестановки легких цепей. Однако анализ INX444 выявил несколько проблем с пригодностью для разработки и факторами риска. У INX444 наблюдали значительное окисление и разрезание в культуре клеток, наблюдали обусловленную окислением нестабильность с неспецифическими взаимодействиями со смолой колонки и сывороточными белками, что создавало проблемы в последующих аналитических и производственных процессах, которые влияли на возможную клиническую разработку и или коммерческий потенциал этого антитела. Кроме того, у INX444 наблюдали быстрый клиренс и высокий риск иммуногенности. Последовательности как VH, так и VL в INX444 содержат по меньшей мере пять нечеловеческих каркасных остатков, а также мутации CDR, введенные в последовательность VH исходного крысиного антитела, а также отличные от исходных CDR-сегменты VL, введенные путем перестановки легких цепей. Чтобы преодолеть проблемы, связанные с пригодностью для разработки, и недостатки, связанные с иммуногенностью, INX444, была предпринята обширная гуманизация и инженерный подход для гуманизации и конструирования de novo исходного крысиного антитела M1056. После замены каркаса впервые гуманизированные антитела (антитела к МСТ1 человека) подвергали конструированию в их областях CDR и константных областях IgG для дополнительного улучшения требуемых свойств.

Антитела к МСТ1 человека, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы и очищены с помощью хорошо известных способов. Соответствующая клетка-хозяин, такая как клетки яичника китайского хомячка (CHO), может быть временно или стабильно трансфицирована экспрессионной системой для секреции антител, используя предварительно определенное соотношение векторов HC:LC, если используют два вектора или систему одного вектора, кодирующую как тяжелую цепь, так и легкую цепь. Осветленные среды, в которые происходила секреция антитела, могут быть очищены с использованием обычно используемых методик.

**Конструирование каркаса антител.** Чтобы преодолеть влияние каркасных остатков и аминокислотных остатков CDR на характеристики иммуногенности, которые наблюдались у INX444, был выбран другой подход к гуманизации и конструированию.

Если коротко, исходное крысиное антитело M1056 гуманизировали с использованием подхода с библиотекой каркасов. Для получения библиотеки каркасов двенадцать генов каркасных областей VH зародышевой линии человека (1-24, 1-46, 1-69, 2-5, 3-15, 3-23, 3-53, 3-72, 4-04, 4-39, 5-51 и 6-01) и восемь генов каркасных областей VL человека (A-19, A-26, A-27, B-2, B-3, L-2, L-12 и O-2), содержащих CDR из M1056, в соответствии с двумя различными определениями CDR (с получением двух комбинированных библиотек 96 HC/LC) синтезировали и клонировали в экспрессионные векторы тяжелой и легкой цепей IgG1 человека. Сгенерировали все 192 комбинации и временно трансфицировали в клетки яичника китайского хомячка (CHO). Супернатанты трансфицированных клеток CHO оценивали на функциональную активность, такую как ингибирование активности транспортера MCT1, и в некоторых случаях на связывание с клетками MCT1, ингибирование Т-клеток, стабильность и иммуногенность.

Скрининг библиотек каркасных областей человека выявил, что 21 из 192 антител с полностью человеческим каркасом, презентующим области CDR, полученные из исходного крысиного антитела (M1056), демонстрировали заметную функциональную активность, определенную в анализе транспорта бромпирувата. Оставшиеся антитела не продемонстрировали значимой активности. После предварительной оценки стабильности и рисков иммуногенности 12 комбинаций каркасов антител были дополнительно охарактеризованы экспериментально для оценки свойств, таких как связывание с MCT1 на клетках, функциональная активность по ингибированию пролиферации Т-клеток, биофизические свойства и связывание с сывороткой человека. Эти анализы привели к отбору пяти антител (а именно: Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5), показанных в таблицах 1 и 2, для дальнейшей более детальной характеристики, в частности с акцентом на оценках иммуногенности. Эти пять антител с каркасами продемонстрировали значительное улучшение пригодности для разработки, пригодности для очистки на стандартных платформах и критически важных показателей оценки рисков клинической иммуногенности. У всех пяти антител с каркасами было подтверждено специфическое и селективное связывание с MCT1. Описанный способ конструирования каркаса (т. е. гуманизация) посредством проверки полной комбинаторной библиотеки репрезентативного подмножества полностью человеческих последовательностей VH и VL зародышевой линии, имеющих/презентирующих CDR-области исходного антитела

грызуна, для идентификации продуктивных решений (или каркасных замен) был крайне важным шагом для улучшения пригодности антитела для разработки. Все итоговые пять выбранных антител с каркасом, каждое из которых имеет специфические комбинации VH/VL полностью человеческих каркасов зародышевой линии, презентующих CDR-области, полученные из M1056, продемонстрировали значительно улучшенные свойства, относящиеся к клинической разработке, такие как технологическая пригодность и иммуногенность

Кроме того, триптофановая мутация, введенная в HCDR3 INX444, была удалена в процессе гуманизации для возврата всех 6 CDR обратно к исходным последовательностям CDR, обеспечивая значительное улучшение в плане окисления.

**Конструирование CDR антитела.** Для дополнительного конструирования выбирали гуманизованное антитело Ab1 с каркасом. Подход с использованием сайт-насыщенного мутагенеза использовали для создания полной библиотеки, содержащей все возможные природные аминокислотные замены (за исключением цистеина) в каждом аминокислотном остатке CDR-областей VH и VL антитела Ab1 с гуманизованным каркасом. 1444 полученных варианта CDR антитела Ab1 подвергали скринингу на связывание с клетками MCT1 с использованием анализа методом высокопроизводительной проточной цитометрии, и потенциальные наилучшие варианты получали в большем масштабе, и подтверждали связывание и функциональную активность. Эта начальная работа по мутагенезу выявила в некоторых случаях несоответствие между показателями связывания и функциональной активности (например, определенные мутации, приводящие к очевидным улучшениям связывания, не преобразовывались в улучшенную ингибирующую активность или в некоторых случаях даже снижали функциональную активность), что указывает на расхождение требований относительно механистической структуры — активности в плане связывания с транспортером и ингибирования антителом функционального транспорта. Улучшение связывания и эффективности для отобранных мутаций были умеренными, и был проведен второй цикл сайт-насыщенного мутагенеза. Обнаруженная при первоначальном скрининге библиотеки CDR критическая аминокислотная замена (HCDR1 F27R), была определена для улучшения аффинности связывания и функциональной активности (например, ингибирования транспорта метаболитов и пролиферации CD4/CD8 Т-клеток), была

встроена в новую библиотеку насыщенного мутагенеза, и, чтобы устранить наблюдаемые различия в структурных требованиях к связыванию и ингибированию, была модифицирована стратегия скрининга для интеграции параллельного высокопроизводительного анализа всех новых 1444 вариантов антитела для связывания с клетками и опосредованного МСТ ингибирования транспорта с использованием высокопроизводительного анализа транспорта бромпирувата (BP) *in vitro*. Были выявлены мутации CDR, которые значительно улучшали связывание и/или функциональную активность, например, в анализах транспорта BP и ингибирования Т-клеток (некоторые показаны в таблице 3). Лучшие одноаминокислотные замены объединяли в рационально сконструированных комбинаторных библиотеках и полученные антитела подвергали скринингу на функциональную активность (транспорт BP и ингибирование Т-клеток). Панель из 16 лучших вариантов из комбинаторной библиотеки (показаны в таблицах 1, 2 и 3), обозначенных Ab6–Ab21 и продемонстрировавших наиболее улучшенную эффективность, оценивали на предмет пригодности для разработки и иммуногенности для определения высокоэффективных терапевтических антител с характеристиками пригодности для разработки и иммуногенности, способствующими клинической разработке.

**Конструирование константной области антитела.** Безэффекторный каркас IgG1 человека с аминокислотными заменами L234A, L235E, G237A, A330S и P331S продемонстрировал сниженное связывание с рецепторами FcγR и C1q (все аминокислотные остатки пронумерованы в соответствии с нумерацией индекса EC), обозначенный как IgG1EN, был выбран для примеров антител к МСТ1 человека. Антитело INX444, описанное в WO19136300, которое имеет область Fc, содержащую аланин в положении 234, аланин в положении 235, аргинин в положении 269 и аланин в положении 322, обозначенную в настоящем документе как INX444 LALA, преобразовали в каркас IgG1EN (называется INX444 IgG1EN). Не наблюдали никаких существенных различий в активности эффекторных функций, профилях пригодности к разработке или профиле иммуногенности у 2 разных каркасов на INX444, т. е. INX444 LALA и INX444 IgG1EN.

**Таблица 1. Аминокислотные последовательности CDR примеров антител к МСТ1 человека**

	Последовательность CDR
--	------------------------

<b>Антитело к МСТ1 человека</b>	<b>HCDR1</b>	<b>HCDR2</b>	<b>HCDR3</b>	<b>LCDR1</b>	<b>LCDR2</b>	<b>LCDR3</b>
<b>Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5</b>	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab6</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab7</b>	SEQ ID NO: 40	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab8</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 44	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab9</b>	SEQ ID NO: 48	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab10</b>	SEQ ID NO: 52	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab11</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 56	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab12</b>	SEQ ID NO: 60	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab13</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab14</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab15</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab16</b>	SEQ ID NO: 76	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab17</b>	SEQ ID NO: 80	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab18</b>	SEQ ID NO: 84	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6

<b>Ab19</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 88	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab20</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6
<b>Ab21</b>	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6

**Таблица 2. Аминокислотные последовательности примеров антител к МСТ1 человека**

<b>Антитело к МСТ1 человека</b>	<b>VH</b>	<b>VL</b>	<b>HC</b>	<b>LC</b>
<b>Ab1</b>	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 10
<b>Ab2</b>	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 15
<b>Ab3</b>	SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 15
<b>Ab4</b>	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 24
<b>Ab5</b>	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 28	SEQ ID NO: 24
<b>Ab6</b>	SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 37
<b>Ab7</b>	SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 42	SEQ ID NO: 37
<b>Ab8</b>	SEQ ID NO: 45	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 46	SEQ ID NO: 37
<b>Ab9</b>	SEQ ID NO: 49	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 37
<b>Ab10</b>	SEQ ID NO: 53	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 54	SEQ ID NO: 37
<b>Ab11</b>	SEQ ID NO: 57	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 58	SEQ ID NO: 37
<b>Ab12</b>	SEQ ID NO: 61	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 37
<b>Ab13</b>	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 66	SEQ ID NO: 37
<b>Ab14</b>	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 37
<b>Ab15</b>	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 37
<b>Ab16</b>	SEQ ID NO: 77	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 78	SEQ ID NO: 37
<b>Ab17</b>	SEQ ID NO: 81	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 82	SEQ ID NO: 37
<b>Ab18</b>	SEQ ID NO: 85	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 86	SEQ ID NO: 37
<b>Ab19</b>	SEQ ID NO: 89	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 90	SEQ ID NO: 37

<b>Ab20</b>	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 10
<b>Ab21</b>	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 10

**Таблица 3. Примеры антител к МСТ1 человека, полученные путем комбинаторного конструирования Ab1 (показаны различия CDR по сравнению с Ab1)**

<b>Антитело к МСТ1 человека</b>	<b>Аминокислотные различия в HCDR и LCDR по сравнению с Ab1</b>	
	<b>HCDR</b>	<b>LCDR</b>
<b>Ab6</b>	F27R (HCDR1) + E62R (HCDR2) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab7</b>	F27R (HCDR1) + L29R (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab8</b>	F27R (HCDR1) + E58I (HCDR2) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab9</b>	F27R (HCDR1) + L34I (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab10</b>	F27R (HCDR1) + N31G (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab11</b>	F27R (HCDR1) + S99R (HCDR3) + Y101H (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab12</b>	F27R (HCDR1) + Q35V (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab13</b>	F27R (HCDR1) + S99R (HCDR3) + Y101R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab14</b>	F27R (HCDR1) + S99R (HCDR3) + A115P (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab15</b>	F27R (HCDR1) + S99L (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab16</b>	V24R (HCDR1) + F27R (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)

<b>Ab17</b>	F27R (HCDR1) + Y32I (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab18</b>	F27R (HCDR1) + Q35G (HCDR1) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab19</b>	F27R (HCDR1) + S53R (HCDR2) + S99R (HCDR3)	N30E (LCDR1)
<b>Ab20</b>	F27R (HCDR1) + S99L (HCDR3)	нет различий
<b>Ab21</b>	F27R (HCDR1) + S99R (HCDR3) + A115P (HCDR3)	нет различий

### **Пример 2. Аффинность связывания антител к МСТ1 человека**

***Аффинность связывания для скрининга антител при 25 °С.*** Примеры антител к МСТ1 человека подвергали скринингу на связывание с МСТ1 человека с использованием конкурентного анализа связывания по методике Meso Scale Discovery (MSD). Если коротко, четыре постоянных концентрации каждого антитела смешивали с 2 или 3-кратными последовательными разведениями клеток НЕК дикого типа (с подтвержденной экспрессией МСТ1  $1,09 \times 10^6$  рецепторов/клетка) с получением итоговой концентрации: 250, 125, 62,5 и 31,25 пМ ( $n = 1$ ) для каждого антитела и градиент клеток от 60 до 0,585 миллионов клеток на мл. Смесь инкубировали при 37 °С в течение 1–2 дней. После инкубации инкубированные образцы центрифугировали в течение 5 мин при 500 x g для удаления клеток. 96-луночный планшет Multi-Array (Meso Scale Diagnostics, кат. № L15XA-3) покрывали при 4 °С в течение ночи 1 мкг/мл раствором козьего антитела к человеческому FC в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). После нанесения покрытия планшеты промывали 3 раза 150 мкл PBST (PBS с 0,05% Tween® 20) и блокировали 150 мкл/лунка блокирующего буфера PBS 3% А (кат.№ R93BA-1) при 25 °С в течение 1 ч. Планшеты затем промывали 3 раза PBST. 50 мкл предварительно инкубированной смеси антител : серия клеточных разведений переносили в лунки и инкубировали при 25 °С со встряхиванием при 700 об/мин в течение 1 ч. Планшеты промывали 3 раза PBST. Затем добавляли 100 мкл раствора 1 мкг/мл антитела к каппа-биотину человека (кат. № 2060-08) и планшеты инкубировали при 25 °С со встряхиванием при 700 об/мин в течение 1 ч. Планшеты 3 раза промывали PBST, затем добавляли

100 мкл раствора 1 мкг/мл сульфо-меченного стрептавидина MSD (Meso Scale Diagnostics, № R32 AD1) и планшеты инкубировали при 25 °С со встряхиванием при 700 об/мин в течение 1 ч. Планшеты 3 раза промывали PBST, в лунки добавляли 150 мкл/лунка буфера 1X Read T и анализировали на приборе SECTOR® Imager 6000 (Meso Scale Diagnostics) через 15 мин после добавления буфера. Кажущуюся KD определяли путем аппроксимации сигмоидальной кривой графика зависимости электрохемилюминесцентного (ECL) ответа от log (концентрации рецептора MCT1) с использованием набора программ для аналитического исследования по графику с нормализованными значениями ECL.

Типичные результаты, представленные в таблице 4а, показывают, что антитела к MCT1 человека имели желаемые аффинности связывания с MCT1 человека.

**Аффинность связывания Ab1 и Ab6 при 37 °С.** Аффинность связывания примеров антител к MCT1 человека Ab1 и Ab6 с MCT1 человека измеряли с использованием конкурентного анализа связывания по методике Meso Scale Discovery (MSD). Если коротко, две постоянные концентрации каждого антитела смешивали с последовательными разведениями клеток НЕК дикого типа (с подтвержденной экспрессией MCT1  $1,09 \times 10^6$  рецепторов/клетка) с получением итоговой концентрации 50 пМ и 5 пМ в трех повторностях для каждого антитела и 3-кратный градиент клеток от 29 до, 0044 миллиона клеток на мл. Смесь инкубировали при 37 °С в течение 36–48 ч со встряхиванием при 300 об/мин. После инкубации инкубированные образцы центрифугировали в течение 8 мин при 500 x g для удаления клеток. 96-луночный планшет Multi-Array (Meso Scale Diagnostics, кат. № L15XA-3) покрывали при 4 °С в течение ночи 3 мкг/мл раствором козьего антитела к человеческому FC в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). После нанесения покрытия планшеты промывали 3 раза 150 мкл PBST (PBS с 0,05% Tween® 20) и блокировали 150 мкл/лунка блокирующего буфера PBS 3% A (Meso Scale Diagnostics, кат. № R93BA-1) при 37 °С в течение 30 мин. Затем планшеты промывали 3 раза PBST. 50 мкл предварительно инкубированной смеси антител : серия клеточных разведений переносили в лунки и инкубировали при 37 °С со встряхиванием при 1000 об/мин в течение 1 ч. Планшеты промывали 3 раза PBST. Затем добавляли 100 мкл раствора 1 мкг/мл антитела к каппа-биотину человека (Southern Biotech, кат. № 2060-08) и планшеты инкубировали при 37 °С со встряхиванием при 1000 об/мин в течение 30 мин. Планшеты 3 раза промывали PBST с последующим

добавлением 100 мкл 1 мкг/мл сульфо-меченного стрептавидина MSD (Meso Scale Diagnostics кат. № R32AD-1) и планшеты инкубировали при 37 °С со встряхиванием при 1000 об/мин в течение 15 мин. Планшеты 3 раза промывали PBST, добавляли в лунки по 150 мкл/лунка буфера 1X Read Buffer T (Meso Scale Diagnostics кат. № R92TC-1) и

5 анализировали на приборе SECTOR® Imager 6000 (Meso Scale Diagnostics) через 15 мин после добавления буфера. Кажущуюся  $K_D$  определяли путем аппроксимации сигмоидальной кривой графика зависимости электрохемилюминесцентного (ECL) ответа от  $\log$  (концентрации рецептора МСТ1) с использованием набора программ для

10 аналитического исследования по графику с нормализованными значениями ECL. Каждый эксперимент проводили в трех повторностях в виде отдельных независимых последовательных разведений и планшетов. Полученные данные представляли в виде средней  $K_D$ .

Результаты, представленные в таблице 4b, показывают, что антитела к МСТ1 человека Ab1 и Ab6 имели желаемые аффинности связывания с МСТ1 человека.

15 **Таблица 4а. Скрининг аффинности связывания примеров антител к МСТ1 человека с МСТ1 при 25 °С**

<b>Антитело к МСТ1</b>	<b>Значение <math>K_D</math> (нМ)</b>
<b>Ab1</b>	5,81
<b>Ab6</b>	1,27
<b>Ab7</b>	0,47
<b>Ab8</b>	0,55
<b>Ab9</b>	4,56
<b>Ab10</b>	0,85
<b>Ab11</b>	1,91
<b>Ab12</b>	1,64
<b>Ab13</b>	2,82
<b>Ab14</b>	1,31
<b>Ab15</b>	1,96
<b>Ab16</b>	0,71
<b>Ab17</b>	1,04

<b>Ab18</b>	5,14
<b>Ab19</b>	0,46
<b>Ab20</b>	0,64
<b>Ab21</b>	0,85

**Таблица 4в. Аффинность связывания примеров антител к МСТ1 человека Ab1 и Ab6 с МСТ1 человека при 37 °С**

<b>Антитело к МСТ1</b>	<b>Значение K<sub>D</sub> (нМ)</b>
<b>Ab1</b>	1,23
<b>Ab6</b>	0,59

**5 Пример 3. Функциональная характеристика антител к МСТ1 человека**

*Ингибирование опосредованного МСТ1 транспорта.* Функциональный анализ

транспорта бромпирувата *in vitro* использовали для оценки способности примеров антител к МСТ1 человека ингибировать опосредованную МСТ1 транспортную активность. Клетки НЕК293Т, экспрессирующие МСТ1, предварительно обрабатывали примерами антител к

10 МСТ1 человека или низкомолекулярным ингибитором МСТ1 при 37 °С в течение 1 ч.

Затем клетки инкубировали с цитотоксическим реагентом 3-бромпируватом (3-BrPu) в концентрациях в диапазоне от 25 до 500 мМ в течение от 2 до 6 ч. АТФ из умирающих клеток количественно определяли с использованием коммерческого набора для

15 определения жизнеспособности (ATPlite, PerkinElmer) в 96-луночном планшете и жизнеспособность измеряли по люминесценции. Снижение продукции АТФ указывает на функциональную активность антитела. В качестве антитела положительного контроля использовали мышинное или химерное антитело до гуманизации. В качестве клеточной линии отрицательного контроля использовали клетки 293Т с двойным нокаутом МСТ1/CD147.

20 Результаты, представленные в таблице 5, показывают, что примеры антител к МСТ1 человека ингибируют опосредованный рецептором МСТ1 транспорт в бромпируватном анализе, и, таким образом, их можно также идентифицировать как антагонистические антитела к МСТ1 человека.

**Таблица 5. Ингибирование опосредованного МСТ1 транспорта примерами антител к МСТ1 человека**

<b>Антитело к МСТ1</b>	<b>Значение IC<sub>50</sub> [нМ]</b>
<b>Ab1</b>	164
<b>Ab6</b>	25
<b>Ab7</b>	28
<b>Ab8</b>	21
<b>Ab9</b>	35
<b>Ab10</b>	39
<b>Ab11</b>	35
<b>Ab12</b>	39
<b>Ab13</b>	42
<b>Ab14</b>	40
<b>Ab15</b>	48
<b>Ab16</b>	31
<b>Ab17</b>	38
<b>Ab18</b>	41
<b>Ab19</b>	35
<b>Ab20</b>	83
<b>Ab21</b>	50

**Ингибирование пролиферации CD4/CD8 T-клеток.** Ингибирование пролиферации T-клеток примерами антител к МСТ1 человека оценивали на первичных T-клетках, выделенных из PBMC человека. PBMC человека выделяли из образцов крови человека посредством стандартных способов центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque™ plus (GE HEALTHCARE), а первичные T-клетки выделяли из суспензии PBMC путем негативной селекции с помощью набора EasySep™ Human T cell Enrichment kit в соответствии с протоколом производителя (STEMCELL™ Technologies). Выделенные первичные T-клетки человека помечали красителем Cell Trace Violet (Thermo Fisher), ресуспендировали при  $1 \times 10^6$  клеток/мл и помещали в 96-луночные полистироловые

5 планшеты с U-образным дном в полной среде (RPMI-1640, содержащая 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1X MEM-незаменимые аминокислоты, 1 мМ пирувата натрия, 1X раствор пенициллина-стрептомицина (все от Corning®) и 1X GlutaMAX™ (Gibco™), 0,1% β-меркаптоэтанола (LIFE TECHNOLOGIES). Антитела к MCT1 человека или изотипические контрольные антитела добавляли в концентрации 300 мкг/мл с 4-кратным разведением и 11-точечным титрованием. Клетки стимулировали с помощью микросфер Dynabeads с человеческими CD3/CD28 (GIBCO) в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. Пролиферацию Т-клеток анализировали методом цитометрии посредством сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) по разбавлению красителя Cell Trace Violet.

Результаты показали, что примеры антител к MCT1 человека ингибируют пролиферацию CD4 и CD8 Т-клеток дозозависимым образом. В таблице 6 показаны значения IC<sub>50</sub> для ингибирования пролиферации CD4 и CD8 Т-клеток примерами антител к MCT1 человека.

15 **Таблица 6. Ингибирование пролиферации Т-клеток примерами антител к MCT1 человека**

<b>Антитело к MCT1</b>	<b>CD4 Т-клетки IC<sub>50</sub> [нМ]</b>	<b>CD8 Т-клетки IC<sub>50</sub> [нМ]</b>
<b>Ab1</b>	59	42
<b>Ab6</b>	3	3
<b>Ab7</b>	2	4
<b>Ab8</b>	3	3
<b>Ab9</b>	4	5
<b>Ab10</b>	3	7
<b>Ab11</b>	4	5
<b>Ab12</b>	4	5
<b>Ab13</b>	3	4
<b>Ab14</b>	5	6
<b>Ab15</b>	5	8
<b>Ab16</b>	5	3

<b>Ab17</b>	5	2
<b>Ab18</b>	6	2
<b>Ab19</b>	5	3
<b>Ab20</b>	13	6
<b>Ab21</b>	6	4

*Дифференцировка регуляторных Т-клеток in vitro.* Усиление экспансии

индуцированных регуляторных Т-клеток (Treg) примерами антител к МСТ1 человека оценивали на первичных наивных CD4 Т-клетках, выделенных из PBMC. PBMC человека выделяли из образцов крови человека посредством стандартных способов центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque™ plus (GE HEALTHCARE), а первичные наивные CD4 Т-клетки выделяли из суспензии PBMC путем негативной селекции в соответствии с протоколом производителя (StemCell). Выделенные первичные наивные CD4 Т-клетки человека ресуспендировали при  $1 \times 10^6$  клеток/мл и помещали в 96-луночные полистироловые планшеты с U-образным дном в полной среде (RPMI-1640, содержащая 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1X MEM-незаменимые аминокислоты, 1 mM пирувата натрия, 1X раствор пенициллина-стрептомицина (все от Corning®) и 1X GlutaMAX™ (Gibco™), 0,1% β-меркаптоэтанола (LIFE TECHNOLOGIES). Примеры антител к МСТ1 человека или изотипические контрольные антитела добавляли в различных концентрациях. Клетки стимулировали гранулами Dynabeads с антителами к CD3/CD28 (Gibco), а также hrTGFb (R&D) и hrIL-2 (R&D) в течение 3 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. Дифференцировку Treg анализировали методом FACS как % клеток FoxP3+/CD25+.

Результаты, показанные на Фиг. 1 и в таблицах 7 и 8, демонстрируют, что антитела к МСТ1 человека Ab1 и Ab6 повышали дифференцировку регуляторных Т-клеток в зависимости от концентрации по сравнению с изотипическим контролем. Эти результаты продемонстрировали неожиданное преимущество антител к МСТ1 человека, и это свидетельствует о том, что лечение Ab1 или Ab6 может усиливать дифференцировку регуляторных Т-клеток, которые впоследствии ингибируют аутоиммунные ответы.

**Таблица 7. Процентное увеличение дифференцировки регуляторных Т-клеток при лечении антителом к МСТ1 человека Ab1 по сравнению с изотипическим контролем**

<b>Концентрация (нМ)</b>	<b>% увеличения количества клеток Treg при лечении Ab1 по сравнению с изотипическим контролем</b>
2000	16,5 (+/-6,8)
400	17,3(+/-5,8)
80	12,4 (+/-7,2)
16	2,4 (+/-1,6)
3,2	0
0,64	-1,4 (+/-3,0)
0,128	-0,8 (+/-0,2)

**Таблица 8. Процентное увеличение дифференцировки регуляторных Т-клеток при лечении антителом к МСТ1 человека Ab6 или изотипическим контролем**

<b>Концентрация (мкг/мл)</b>	<b>% увеличения количества клеток Treg при лечении Ab6</b>	<b>% увеличения количества клеток Treg при лечении изотипическим контролем</b>
300	14,39	0,07
60	10,81	3,09
12	8,78	4,99
2,4	2,95	0,63
0,48	-5,82	2,24
0,096	-3,16	3,37
0,0192	1,05	2,10

- 5 **Пролиферация В-клеток.** Ингибирование пролиферации В-клеток примерами антител к МСТ1 человека оценивали на первичных В-клетках, выделенных из PBMC человека. PBMC человека выделяли из образцов крови человека посредством стандартных способов центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque™ plus (GE HEALTHCARE), а

первичные В-клетки выделяли из суспензии PBMC посредством позитивной селекции микрогранулами с CD19 в соответствии с протоколом производителя (STEMCELL™ Technologies). Выделенные первичные В-клетки человека помечали красителем Cell Trace Violet (Thermo Fisher), ресуспендировали при  $1 \times 10^6$  клеток/мл и помещали в 96-луночные полистироловые планшеты с U-образным дном в полной среде (RPMI-1640, содержащая 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1X MEM-незаменимые аминокислоты, 1 mM пирувата натрия, 1X раствор пенициллина-стрептомицина (все от Corning®) и 1X GlutaMAX™ (Gibco™), 0,1% β-меркаптоэтанола (LIFE TECHNOLOGIES). Примеры антител к MCT1 человека или изотипические контрольные антитела добавляли в концентрации 300 мкг/мл с 4-кратным разведением и 11-точечным титрованием. Клетки стимулировали человеческим белком MEGACD40L (ENZO) и rhIL-4 (R&D) в течение 5 дней при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. Пролиферацию В-клеток анализировали методом FACS по разбавлению красителя Cell Trace Violet.

Результаты показали, что пример антитела к MCT1 человека Ab6 ингибирует пролиферацию В-клеток дозозависимым образом со средним значением IC<sub>50</sub> 2,95 нМ от 3 доноров, как показано в таблице 9.

**Таблица 9. Ингибирование пролиферации В-клеток примерами антител к MCT1 человека Ab6**

	Донор 1	Донор 2	Донор 3	Среднее
IC50 (нМ)	3,06	2,40	3,38	2,95

**Пример 4. Связывание с рецептором Fcy и эффекторная функциональная активность антител к MCT1 человека**

Измерение связывания in vitro с человеческим рецептором Fcy (FcyR) и эффекторной функциональной активности проводили для подтверждения того, что антитела к MCT1 человека не имеют определяемого связывания с FcyR, комплементзависимой цитотоксичности (CDC), антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP). **Связывание Fcy-рецептора человека.** Прибор Biacore T100 (Cytiva), реагенты Biacore и программное обеспечение для оценки Scrubber2 Biacore Evaluation (Biologics2008) использовали для анализа связывания антител к MCT1 методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Кроме того, каркасы IgGEN и LALA IgG также сравнивали

на связывание с рецепторами Fcγ. Чип CM5 серии S (Cytiva P/N BR100530) готовили с использованием набора для связывания по аминогруппе EDC/NHS в соответствии с изготовителем (Cytiva P/N BR100050). Вкратце поверхности всех 4 проточных ячеек (FC) активировали посредством введения смеси EDC / NHS в соотношении 1 : 1 в течение 7 минут со скоростью 10 мкл/минута. Белок А (Calbiochem P/N 539202) разводили до 100 мкг/мл в 10 мМ ацетатном буфере, pH 4,5, и иммобилизовали для получения приблизительно 4000 RU на всех 4 проточных ячейках посредством 7-минутного введения при скорости потока 10 мкл/минута. Непрореагировавшие участки блокировали путем 7-минутного введения этаноламина со скоростью 10 мкл/минута. Для удаления любого нековалентно связанного белка использовали введение 2 × 10 мкл глицина, pH 1,5. Подвижный буфер представлял собой 1x HBS EP+ (TEKNOVA, P/N H8022). Внеклеточные домены FcγR (ECD)-FcγRI (CD64), FcγRIIA\_131R и FcγRIIA\_131H (CD32a), FcγRIIA\_158V, FcγRIIA\_158F (CD16a) и FcγRIIb (CD32b) были получены из стабильной экспрессии клеток CHO. Все ECD FcγR очищали с использованием IgG Sepharose и эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР). Для связывания FcγRI антитела разводили в подвижном буфере до 2,5 мкг/мл и приблизительно 150 RU каждого антитела захватывали в проточные ячейки 2–4 (RU-захват). FC1 представляла собой эталонную проточную ячейку, следовательно, в FC1 антитело не захватывали. ECD FcγRI разводили до 200 нМ в подвижном буфере, а впоследствии подвергали двукратному серийному разведению в подвижном буфере до 0,78 нМ. Осуществляли по меньшей мере двойное введение каждой концентрации во все проточные ячейки со скоростью 40 мкл/минута в течение 120 секунд с последующей фазой диссоциации 1200 секунд. Регенерацию проводили посредством введения 15 мкл 10 мМ глицина, pH 1,5, со скоростью 30 мкл/минута во все проточные ячейки. Собирали данные с вычитанием эталонных значений в виде FC2FC1, FC3-FC1 и FC4-FC1. Измерения получали при 25 °С. Аффинность (K<sub>D</sub>) рассчитывали с использованием либо анализа установившегося равновесия с помощью программного обеспечения для оценки Scrubber 2 Biacore Evaluation, либо модели «связывания 1 : 1 (Ленгмюра)» в BIA Evaluation. Для связывания FcγRIIa, FcγRIIb и FcγRIIa антитела разводили до 5 мкг/мл в подвижном буфере и приблизительно 500 RU каждого антитела захватывали в проточные ячейки 2–4 (RUcaptured). FC1 снова представляла собой эталонную проточную ячейку. ECD

рецептора Fc $\gamma$  разводили до 10 мкМ в подвижном буфере, а затем подвергают 2-кратному серийному разведению в подвижном буфере до 39 нМ. Осуществляли двойное введение каждой концентрации во все проточные ячейки со скоростью 40 мкл/минута в течение 60 секунд с последующей фазой диссоциации 120 секунд. Регенерацию проводили посредством введения 15 мкл 10 мМ глицина, рН 1,5, со скоростью 30 мкл/минуты во все проточные ячейки. Собирали данные с вычитанием эталонных значений в виде FC2-FC1, FC3-FC1 и FC4-FC1. Измерения получали при 25 °С. Аффинность (K<sub>D</sub>) рассчитывали с использованием анализа установившегося равновесия с помощью программного обеспечения для оценки Scrubber 2 Biacore Evaluation.

10 Результаты, представленные в таблице 10, показывают, что каркасы IgG1EN Fc и LALA Fc не связываются с рецепторами Fc $\gamma$ .

**Таблица 10. Аффинности связывания антител к MCT1 человека с Fc $\gamma$ -рецепторами человека**

Рецепторы Fc $\gamma$ R человека	IgG1 Fc человека дикого типа K <sub>D</sub> ± стнд. откл.	K <sub>D</sub> INX444 IgG1EN	K <sub>D</sub> INX444 LALA
Fc $\gamma$ RI	42,6 ± 3,5 пМ	Связывание отсутствует	> 200 нМ
Fc $\gamma$ RIIA_131H	0,5 ± 0,0 мкМ;	> 10 мкМ	> 10 мкМ
Fc $\gamma$ RIIA_131R	0,5 ± 0,0 мкМ;	> 10 мкМ	> 10 мкМ
Fc $\gamma$ RIIb	1,9 ± 0,0 мкМ;	> 10 мкМ	> 10 мкМ
Fc $\gamma$ RIIIA_V158	0,1 ± 0,0 мкМ;	> 10 мкМ	> 10 мкМ
Fc $\gamma$ RIIIA_F158	0,9 ± 0,0 мкМ;	> 10 мкМ	> 10 мкМ

15 **Связывание C1q.** На 96-луночный микропланшет наносили 100 мкл/лунка каждого антитела, разведенного в DPBS (HyClone Дульбекко) в диапазоне концентраций от 10 мкг/мл до 0,19 мкг/мл. Тестирование проводили в дублирующих лунках. Планшет герметично закрывали и инкубировали в течение ночи при 4 °С. Удаляли реагент для покрытия и добавляли по 200 мкл/лунка казеинового блокирующего реагента (Thermo).

20 Планшет герметично закрывали и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре (комн. темп.). Планшет 3 раза промывали промывочным буфером (1 x TBE с

0,05% Tween 20), и добавляли по 100 мкл/лунка C1q человека (MS Biomedical) в концентрации 10 мкг/мл, разведенного в казеиновом блокирующем реагенте, и инкубировали в течение 3 часов при комн. темп. Затем планшет трижды промывали промывочным буфером, добавляли по 100 мкл/лунка разведенных 1 : 800 антител овцы к C1q человека, конъюгированных с HRP (Abscam № ab46191), в казеиновом блокирующем реагенте и инкубировали в течение 1 часа при комн. темп. Затем планшет 6 раз промывали промывочным буфером и в каждую лунку добавляли 100 мкл/лунка субстрата ТМВ (Pierce) и инкубировали в течение 7 минут. В каждую лунку добавляли 100 мкл 1 Н HCl для остановки реакции. Сразу измеряли оптическую плотность с использованием колориметрического считывателя микропланшетов, установленного на 450 нм. Данные анализировали с использованием программного обеспечения для сбора и анализа данных SoftMax Pro 7.1.

Результаты (не показаны) продемонстрировали, что пример антитела к MCT1 человека Ab6 и контроль IgG1EN не связывались с компонентом комплемента C1q по сравнению с антителом IgG1 человека положительного контроля, которое связывалось дозозависимым образом.

**Активность ADCC, ADCP и CDC в условиях *in vitro*.** Клетки Raji, экспрессирующие MCT1 и CD20, использовали в качестве клеток-мишеней для 3 анализов. Для анализа ADCC в качестве эффекторной клеточной линии использовали клеточную линию Jurkat FcγRIIIa (V158)-NFAT-Luc, стабильно коэкспрессирующую FcγRIIIa человека (V158), человеческую цепь FcεRγ и репортерный ген люциферазы NFAT (Eli Lilly and Company). Для анализа ADCP в качестве эффекторной клеточной линии использовали линию клеток Jurkat FcγRIIIa-NFAT-Luc, стабильно коэкспрессирующую FcγRIIIa человека (H131) и репортерный ген люциферазы NFAT (G988A, Promega). Если коротко, исследуемые образцы последовательно разводили 4 раза в двух повторностях и добавляли по 50 мкл/лунка разбавленного тестируемого соединения или аналитического буфера на 96-луночные планшеты (Costar 3917). Клетки Raji разводили в среде для анализа до конечной плотности клеток  $1,0 \times 10^6$  клеток/мл и наносили объем 50 мкл клеток/лунка на планшеты для анализа ADCC, ADCP и CDC, которые содержали 50 мкл/лунка последовательно разведенных тестируемых образцов. Планшеты для анализа ADCC, ADCP и CDC осторожно встряхивали на планшетном шейкере в течение 30 секунд при 200 об/мин,

затем инкубировали в течение 1 ч при 37 °С. Стабильно трансфицированные клетки Jurkat V158 или клетки Jurkat H131 разводили до концентрации  $3 \times 10^6$  клеток/мл и добавляли 50 мкл/лунка в соответствующие планшеты для анализа ADCC и ADCP, содержащие последовательно разведенные тестируемые образцы и клетки Raji, и содержимое 5 планшетов перемешивали путем осторожного встряхивания на планшетном шейкере в течение 30 секунд при 200 об/мин, а затем инкубировали в течение 4 ч при 37 °С. Предварительно разбавленный комплемент из сыворотки человека (Quidel A113) добавляли к планшету для CDC (50 мкл/лунка), содержащему последовательно разведенные исследуемые образцы и клетки Raji, и содержимое планшета перемешивали 10 путем осторожного встряхивания на планшетном шейкере в течение 30 секунд при 200 об/мин, а затем инкубировали в течение 2 ч при 37 °С. После инкубации планшеты для анализа ADCC, ADCP и CDC доводили до комнатной температуры в течение 10 минут с последующим добавлением 100 мкл реагента One-glo Ex (E8130, Promega) в планшеты для анализа ADCC и ADCP и реагента Cell-Titer Glo (G7571, Promega) в планшеты для 15 анализа CDC. Люминесценцию считывали с использованием многорежимного сканера для планшетов Envision11 с использованием интегрирования 0,2 сП. Результаты анализировали с использованием Prism v8.2 (Graph pad).

**Активация нейтрофилов *in vitro*.** Использовали обработанную гепарином цельную кровь человека, полученную от трех независимых здоровых доноров. Кровь разбавляли при 1 : 1 20 средой для анализа и наносили по 100 мкл/лунка на 96-луночные планшеты. Исследуемые антитела титровали в разбавленной цельной крови, начиная с 300 мкг/мл, с последовательными разведениями 1 : 5. R848 (агонист TLR7) использовали в качестве положительного контроля в конечной концентрации 1 мкг/мл. Все условия реализовали в трех повторностях. Образцы инкубировали в течение 1 ч или в течение ночи, после чего 25 эритроциты лизировали с использованием буфера АСК, клетки промывали и окрашивали коктейлем из следующих антител: антитело к CD3-BV785 (кат. № 317330, Biolegend), антитело к CD45-BV421 (кат. № 563879, BD Bioscience), CD66b-FITC (кат. № 555724, BD Bioscience), CD11b-PE-Cy7 (кат. № 552850 BD Bioscience). Клетки окрашивали в течение 30 мин при комн. темп., промывали и регистрировали с использованием прибора Fortessa 30 X-20, данные анализировали с использованием FlowJo и наносили на график в Prism GraphPad. Нейтрофилы идентифицировали по размеру, и гранулярности, и экспрессии

следующих маркеров: CD45+/CD3-/CD66b+/CD11b+. Экспрессию CD66b и CD11b анализировали как gMFI (средняя геометрическая интенсивность флуоресценции) клеток CD45+/CD3-/CD66b+/CD11b+.

5 Результаты на Фиг. 2А показали, что пример антитела к МСТ1 человека Ab6 не вызывал активность ADCC в любых протестированных концентрациях по сравнению с положительным контролем — антителом IgG1 дикого типа к МСТ1 человека и антителом к CD20, которые вызывали активность ADCC дозозависимым образом. Результаты на Фиг. 2В показали, что пример антитела к МСТ1 человека Ab6 не вызывал значительной активности ADCP в любых исследованных концентрациях по сравнению с

10 положительным контролем — антителом IgG1 дикого типа к МСТ1 человека и антителом к CD20, которые вызывали активность ADCP дозозависимым образом. Результаты анализа активации нейтрофилов (не показаны) подтвердили отсутствие активации FcγRIIa антителом к МСТ1 человека Ab6 во всех исследованных временных точках и концентрациях. Эти результаты в совокупности показали малую вероятность того, что

15 Ab6 будет вызывать Fc-опосредованную эффекторную функциональную активность *in vivo*. Результаты, представленные на Фиг. 2С, показали, что ни пример антитела к МСТ1 человека Ab6, ни контрольное антитело IgG1 дикого типа не вызывали активность CDC по сравнению с антителом к CD20 положительного контроля, которое вызывало активность CDC дозозависимым образом.

20

#### **Пример 5. Характеристики пригодности к разработке антител к МСТ1 человека**

Для определения профиля пригодности антител к разработке оценивали

25 биофизические и химические характеристики антител к МСТ1 человека.

**Окисление и разложение в культуре.** Оценивали окисление и разложение в культуре примеров антител к МСТ1 человека. Примеры антител к МСТ1 человека экспрессировали в клетках CHO и подвергали способу захвата с белком А, описанному ниже. Колонку для захвата (MabSelect™ SuRe™ Protein A) нейтрализовали промывкой 2 объемами колонки

30 50 mM Tris, pH 8,0, затем уравнивали 20 mM Tris, pH 7,0. Затем колонку загружали бесклеточным сбором из биореактора, содержащим антитело. После загрузки образца

колонку промывали 20 мМ Tris, рН 7,0, затем двумя объемами колонки 20 мМ Tris, рН 7,0 1М NaCl, затем 20 мМ Tris, рН 7,0. Затем антитело к МСТ1 элюировали из колонки с использованием буфера 20 мМ уксусной кислоты + 5 мМ лимонной кислоты (рН 2,9). Фракции элюата собирали по УФ-поглощению (> 200 мЕОП) и объединяли вместе. Затем этот пул доводили до рН 5 с помощью 1М Tris рН8,0 и оставляли инкубироваться при комнатной температуре при перемешивании в течение 15 мин. Затем элюат оставляли при комн. темп. до общей продолжительности 1 ч. Пул образцов центрифугировали при 20 °С 3000 x g в течение 5 минут для удаления осадка белка клетки-хозяина (НСП). Затем супернатант образца фильтровали через фильтр с размером пор 0,22 мкм steri-flip PDVF (Millipore) и затем подвергали препаративной ЭХР (см. Фиг. 3А и 3В).

Результаты, представленные на Фиг. 3А и 3В, показывают, что примеры антител к МСТ1 человека имели желаемый профиль пригодности для разработки по окислению и разложению. В частности, профиль ЭХР Ab1 (Фиг. 3А) продемонстрировал узкий одиночный пик без каких-либо пиков плечевой зоны, что указывает на сниженное разложение (например, разрезание в культуре) или окисление антитела по сравнению с INX444, чем обеспечиваются желаемые характеристики пригодности для разработки и уменьшаются потенциально сложные и дорогостоящие изменения в последующих аналитических и производственных процессах (таких как обеспечение сбора материала высокой чистоты с помощью стандартных процедур очистки). Профиль ЭХР для антител INX444 (Фиг. 3В) показал пик в передней плечевой зоне в профиле элюирования. Дополнительный анализ антител INX444 методом ЖХ/МС/МС идентифицировал пик в передней плечевой зоне как связанный с разрезанием антитела в культуре (множество сайтов разрезания в СН1) и окислением (большая часть наблюдалась в аминокислотном остатке W105). Применение процедур очистки на стандартной платформе не подходило для удаления этих примесей из антител INX444, и, таким образом, возникали проблемы с точки зрения последующих процессов очистки и пригодности для разработки.

***Взаимодействие с колонкой для аналитической эксклюзионной хроматографии размеров.*** 3 мкг примеров антител к МСТ1 человека (чистота более 96%) наносили на колонку для аналитической эксклюзионной хроматографии размеров (TOSOH TSKgel-UP-SW3000, Fisher scientific, кат. 50-104-9800) на системе для ВЭЖХ Agilent со скоростью потока подвижной фазы 0,35 мл/мин. УФ-сигналы обнаруживали при 214 нм.

Результаты, представленные в таблице 11 и на Фиг. 4, показывают, что время удерживания примеров антител к МСТ1 человека на колонке для аналитической эксклюзионной хроматографии размеров было значительно снижено (находилось в диапазоне от 3,78 до 4,04 минуты) по сравнению с INX444 (5,18 минуты). В частности, эти результаты показали, что имелось снижение взаимодействия между смолами колонки и примерами антител к МСТ1 человека по сравнению с антителом INX444 (на это также указывают значения ширины пиков Ab1 и INX444 на Фиг. 4). Сильные взаимодействия антитела со смолами колонки создают проблемы при разработке аналитических методов обнаружения растворимых высокомолекулярных соединений и требуют внесения изменений в последующие аналитические процессы.

**Таблица 11. Времена удерживания примеров антител к МСТ1 человека на колонках для эксклюзионной хроматографии размеров**

<b>Антитело к МСТ1</b>	<b>Время удерживания [минуты]</b>
<b>Ab1</b>	3,78
<b>Ab6</b>	3,91
<b>Ab7</b>	3,90
<b>Ab8</b>	3,91
<b>Ab9</b>	3,90
<b>Ab10</b>	3,91
<b>Ab11</b>	3,91
<b>Ab12</b>	3,90
<b>Ab13</b>	3,88
<b>Ab14</b>	3,90
<b>Ab15</b>	3,89
<b>Ab16</b>	3,91
<b>Ab17</b>	3,90
<b>Ab18</b>	4,04
<b>Ab19</b>	4,04
<b>Ab20</b>	4,08

<b>Ab21</b>	4,09
<b>INX444 IgG1EN</b>	5,18

*Хроматография гидрофобных взаимодействий (ХГВ).* 20 мкг образцов IgG (1 мг/мл) разбавляли 1 : 1 концентратом 2 х буфера А (2 М сульфата аммония, 0,1 М фосфата натрия при рН 6,8) с получением конечной концентрации сульфата аммония 1 М перед анализом.

- 5 Использовали колонку TSKgel butyl-NPR (4,6 мм внут. диам. x 10 см, 2,5 мкм, Tosoh № 42168) с 2-минутным выдерживанием в подвижной фазе А (1 М сульфат аммония, 50 мМ фосфата натрия, рН 6,8) с последующим линейным градиентом (0–100% В) подвижной фазы А и подвижной фазы В (50 мМ фосфата натрия, рН 6,8) в течение 23 минут при скорости потока 1 мл/мин. Итоговое выдерживание в течение 5 минут в 100%-й
- 10 подвижной фазе В использовали для удаления всего оставшегося белка с мониторингом УФ-поглощения при 280 нм и 215 нм.

Результаты, представленные в таблице 12, показывают, что примеры антител к МСТ1 человека Ab6–Ab21 имели меньшие времена удерживания на колонке с гидрофобными взаимодействиями (в диапазоне от 6,53 мин до 8,46 мин), что указывает на

15 низкую гидрофобность по сравнению с INX444, которое имело время удерживания 12 мин. Гидрофобность антител может создавать проблемы последующего производства, такие как плохая экспрессия и агрегация белка.

**Таблица 12. Данные хроматографии гидрофобных взаимодействий для примеров антител к МСТ1 человека**

<b>Антитело к МСТ1</b>	<b>ХГВ, вр. удерж. [мин]</b>
<b>Ab1</b>	11,9
<b>Ab6</b>	7,4
<b>Ab7</b>	6,53
<b>Ab8</b>	7,31
<b>Ab9</b>	7,21
<b>Ab10</b>	7,71
<b>Ab11</b>	7,08
<b>Ab12</b>	7,53
<b>Ab13</b>	6,92
<b>Ab14</b>	7,32

<b>Ab15</b>	8
<b>Ab16</b>	6,64
<b>Ab17</b>	6,66
<b>Ab18</b>	7,82
<b>Ab19</b>	7,12
<b>Ab20</b>	8,46
<b>Ab21</b>	7,84
<b>INX444 IgG1EN</b>	12

**Хроматография кросс-взаимодействий.** Колонку для хроматографии кросс-взаимодействий (ХКВ) с IgG получали путем связывания ~ 30 мг поликлональных антител сыворотки человека (I4506; Sigma) с колонкой, активированной 1 мл HiTrap NHS (17-0716-01; GE Healthcare) с последующим гашением этаноламином и Tris. Пустую колонку (контрольная колонка без IgG) получали путем деактивации с помощью этаноламина и Tris. 20 мкг каждого антитела наносили на каждую колонку (с IgG и пустую) с постоянной скоростью потока 0,2 мл/мин с использованием 10 мМ фосфата натрия, 10 мМ NaCl, pH 6,5 в качестве подвижной фазы на системе для ВЭЖХ Agilent 1260. Времена удерживания (вр. удерж.), полученные на колонке IgG и пустой колонке, использовали для расчета  $K'$  (отношение времен удерживания, вычисленное по формуле  $IgG K' = [\text{вр. удерж. на колонке IgG} - \text{вр. удерж. на пустой колонке}] / \text{вр. удерж. на пустой колонке}$ ). Кроме того, из-за уширений пиков в некоторых образцах, также получали ширину пика на 50% высоты для мониторинга «липкости» тестируемых антител.

Результаты, представленные в таблице 13, показывают, что примеры антител к МСТ1 человека не демонстрировали значимого неспецифического связывания с IgG сыворотки или пустой колонкой, на что указывает время удерживания на колонке с IgG (в диапазоне от 5,07 до 5,41 мин) и ширина пустого пика (в диапазоне от 4,81 до 5,01 мин) по сравнению с INX444 (вр. удерж. на IgG 11 мин, ширина пустого пика 6,81 мин.). Кроме того, ширина пика на колонке с IgG для примеров антител находилась в диапазоне от 1,36 до 1,94 мин, а ширина пустого пика находилась в диапазоне от 0,88 до 1,2 мин, что указывает на низкое взаимодействие с IgG и смолой по сравнению с INX444 (ширина пика для колонки с IgG 8 мин, ширина пустого пика 2 мин). Низкое время удерживания на IgG на колонке ХКВ указывает на потенциально улучшенную растворимость антитела.

**Таблица 13. Анализ методом ХКВ примеров антител к МСТ1 человека**

Антитело к МСТ1	Вр. удерж. на колонке с IgG [мин]	Вр. удерж. на пустой колонке [мин]	Ширина пика на колонке с IgG [мин]	Ширина пика на пустой колонке [мин]	IgG K' (соотношение времен удерживания колонок)
Ab1	5,07	4,81	1,5	1,2	0,05
Ab6	5,31	4,97	1,45	1	0,07
Ab7	5,38	5	1,79	0,88	0,08
Ab8	5,34	4,98	1,55	1,02	0,07
Ab9	5,28	4,94	1,46	1,08	0,07
Ab10	5,27	4,96	1,44	1,08	0,06
Ab11	5,33	5,01	1,57	0,91	0,06
Ab12	5,29	4,95	1,46	1,08	0,07
Ab13	5,33	4,98	1,63	0,94	0,07
Ab14	5,29	4,95	1,51	1,06	0,07
Ab15	5,27	4,83	1,55	1,17	0,09
Ab16	5,4	5	1,89	0,89	0,08
Ab17	5,19	4,92	1,36	1,1	0,05
Ab18	5,35	4,98	1,64	1,04	0,08
Ab19	5,41	5	1,94	0,88	0,08
INX444 IgG1EN	11	6,81	8	3	0,615

**Растворимость.** Растворимость оценивали путем концентрирования 100 мг примеров антител к МСТ1 человека с помощью центробежного фильтра с отсечением по молекулярной массе 30 кДа (например, фильтры Amicon U.C., Millipore, кат. № 5 UFC903024) до объема приблизительно 0,5 мл. Конечную концентрацию образца измеряли с использованием спектрофотометра Solo VPE (C Technologies, Inc). Результаты показали, что примеры антител к МСТ1 человека имели высокую растворимость.

**Термостабильность.** Для оценки стабильности примеров антител к МСТ1 человека против термической денатурации использовали дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК). ДСК проводили с использованием прибора Malvern MicroCal VP-DSC. Образцы нагревали от 20 °С до 110 °С с постоянной скоростью 60 °С/час. Способы анализа осуществляли с использованием программы для автоматического анализа MicroCal VP-Capillary DSC. Проводили коррекцию исходного уровня и определяли Т начала и Т<sub>м</sub>. Результаты показали, что примеры антител к МСТ1 человека имели сопоставимые значения Т<sub>м</sub> и приемлемую термостабильность для разработки.

**Химическая стабильность.** Стабильность примеров антител к МСТ1 оценивали в подходящем буфере при высокой концентрации (приблизительно 100 мг/мл). Концентрированные образцы инкубируют в течение 4 недель при 5 °С и 35 °С. После инкубации образцы анализируют на процент потери основного пика (Δ% основной пик) с помощью эксклюзионной хроматографии размеров (ЭХР), на фрагментацию с помощью капиллярного электрофореза (КЭ-ДСН) и на химическую модификацию (например, дезамидирование, изомеризацию или окисление) с помощью картирования пептидов методом ЖХМС.

**Стабильность при замораживании-размораживании.** Стабильность при замораживании-размораживании оценивали при высокой концентрации (приблизительно 100 мг/мл) с использованием 3 повторных медленных циклов с контролируемой температурой, которые имитируют условия замораживания-размораживания больших объемов нерасфасованного лекарственного вещества, хранимого при -70 °С.

### **Пример 6. Определение профиля риска иммуногенности примеров антител к МСТ1 человека**

**Анализ иммуногенности по пролиферации Т-клеток.** Оценивали способность примеров антител к МСТ1 человека или тестируемых потенциальных пептидов MAPPS активировать CD4<sup>+</sup> Т-клетки по индукции пролиферации клеток. РВМС, обедненные CD8<sup>+</sup> Т-клетками, получали и маркировали сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина диацетата (CFSE). Каждый образец испытывали с контролем среды, гемоцианином лимфы улитки (КЛН; положительный контроль), соответствующим терапевтическим контролем (положительное клиническое эталонное антитело или

пептидный иммуногенный контроль), примерами антител или тестируемыми потенциальными пептидами MAPPs. Клетки культивировали и инкубировали в течение 7 дней. На день 7 образцы анализировали с помощью проточной цитометрии на пролиферативный ответ CD4+ Т-клеток. Рассчитывали медианный индекс клеточного деления (CDI). Оценивали 9 доноров. Доноров, дававших  $CDI \geq 2,5$ , считали имеющими положительный ответ. Оценивали процентную частоту доноров среди всех доноров.

Результаты, представленные в таблице 14, показывают, что исследованные примеры антител к MCT1 человека значительно снижали пролиферацию Т-клеток (в диапазоне от 0% до 22% положительных ответов доноров) у 9 протестированных доноров, что указывает на низкий риск иммуногенности по сравнению с положительным контрольным антителом к CXCR4, которое продемонстрировало 78% положительных ответов доноров. Эти результаты показывают низкий профиль риска иммуногенности для примеров антител к MCT1 человека. INX444 продемонстрировало 89% положительных ответов доноров в анализе пролиферации Т-клеток, что указывает на профиль высокого риска иммуногенности.

**Таблица 14. Анализ пролиферации Т-клеток для оценки риска иммуногенности примеров антител к MCT1 человека**

<b>Антитело</b>	<b>% положительных ответов доноров</b>
<b>KLH</b>	100
<b>Антитело к CXCR4</b>	78
<b>INX444 IgG1EN</b>	89
<b>Ab1</b>	0
<b>Ab2</b>	11
<b>Ab3</b>	0
<b>Ab4</b>	11
<b>Ab5</b>	22
<b>Ab6</b>	10
<b>Ab15</b>	9

<b>Ab20</b>	20
<b>Ab21</b>	10

**Связывание с белками сыворотки.** Чтобы дополнительно оценить профиль риска иммуногенности примеров антител к МСТ1 человека, определяли связывание с сывороточным белком с помощью масс-спектрометрии (МС). Антитела, разведенные в PBS, наносили при 4 °С на ночь на микропланшеты Nunc MaxiSorp (или Immulon 4 HBX) в количестве 3 мкг/лунка. Планшеты на следующий день промывали 3 раза 200 мкл холодного PBS и блокировали 100 мкл PBS/1% BSA при комн. темп. в течение 3 ч. Блокирующий раствор удаляли и планшеты снова промывали 3 раза. В лунки добавляли по 100 мкл образца сыворотки человека (объединенную сыворотку от восьми доноров, разбавленную 1 : 1 буфером PBS с ингибиторами протеаз), и планшеты инкубировали при 4 °С в течение ночи. На следующий день образцы убирали и планшеты промывали десять раз 200 мкл холодного PBS. Связавшиеся белки элюировали 1%-й уксусной кислотой, восстанавливали, алкилировали и расщепляли трипсином. Триптические пептиды анализировали с помощью нано ЖХ/МС с использованием масс-спектрометра Thermo QE-HFX (или LUMOS). Идентификацию пептидов и белков осуществляли с помощью внутреннего протеомного конвейера, использующего алгоритмы поиска с ферментом-трипсином и человеческой базой данных с присоединенными последовательностями исследуемых антител. Ионы количественно определяли с помощью внутренних протеомных инструментов (Chrom-Alignment, Meta-consense и Quant) и анализировали в JMP с использованием испытательной платформы однофакторный анализ/каждая пара, t-критерий Стьюдента (или все пары, критерий достоверно значимой разницы Тьюки). Ионы с  $p < 0,05$  и разницей  $> 1$  считали обогащенными.

Результаты МС-анализа показали, что примеры антител к МСТ1 человека не имели определяемого связывания с белками сыворотки. Такое отсутствие связывания указывает на сниженный риск иммуногенности и сниженный риск более быстрого клиренса, что обеспечивает потенциально желаемый риск иммуногенности и ФК-профиль для примеров антител к МСТ1 человека. Результаты дополнительно показали, что INX444 связывается с множеством аполипопротеинов в сыворотке, что указывает на более высокий риск иммуногенности и потенциально более быстрый клиренс.

### **Пример 7. Характеризация антител к МСТ1 человека in vivo**

*Анализ реакции «трансплантат против хозяина» (GvHD).* Самок мышей NSG™ (NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ, JAX Labs, линия № 05557) содержали по 3 на клетку при 72 °С при 12-часовом цикле «освещение/темнота» и разрешали прием еды и воды ad libitum (n = 33). РВМС человека выделяли из пробирок LRS, полученных из San Diego Blood Bank (г. Сан-Диего, штат Калифорния, США), с использованием препаративных пробирок SepMate 50 Ficol в соответствии с инструкциями производителя (StemCell Technologies, г. Ванкувер, Британская Колумбия, Канада). Свежеизолированные РВМС суспендировали в PBS в концентрации  $1,2 \times 10^8$  клеток/мл и вводили мышам по 100 мкл суспензии РВМС внутривенно на день 0 ( $1,2 \times 10^7$  клеток/мышь, n = 29); 4 мышам, как контролям без прививки, не вводили РВМС. На день 1 мышей разделяли на группы с одинаковой массой тела и вводили подкожно человеческое изотипическое контрольное антитело IgG1EN, или Ab1, или Ab6. Введение доз продолжали один раз в неделю до конца эксперимента. Проверки состояния здоровья и измерения массы тела выполняли регулярно. Клетки селезенки по завершению исследования у мышей, получавших Ab6, дополнительно оценивали на размножение регуляторных Т-клеток.

Результаты, представленные на Фиг. 5 и 6, показали, что лечение Ab1 или Ab6 соответственно может обеспечивать полную защиту от потери массы, схожую с непривитой контрольной группой, в определенных дозах. Неожиданно было обнаружено, что, как показано в таблице 15, лечение антителом к МСТ1 человека Ab6 продемонстрировало увеличение числа регуляторных Т-клеток FoxP3<sup>+</sup> в клетках селезенки к концу исследования по сравнению с контролем. Эти результаты позволяют предположить, что размножение регуляторных Т-клеток, индуцированное Ab6, также может способствовать защите от потери массы.

**Таблица 15. Увеличение количества регуляторных Т-клеток FoxP3<sup>+</sup> после лечения антителом к МСТ1 человека Ab6**

Концентрация (нМ)	Увеличение среднего количества клеток Treg FoxP3 <sup>+</sup>	Среднеквадратическое отклонение
контрольное антитело IgG1EN человека	21 188	31 304

Ab6 3 мг/кг	170 708	104 709
Ab6 0,3 мг/кг	25940	19 596
Ab6 0,03 мг/кг	63 008	95 784
Ab6 0,003 мг/кг	14 260	14 443

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

### Ab1

**SEQ ID NO: 1 HCDR1** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5

TVSGFSLTNYHLQ

5

**SEQ ID NO: 2 HCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21

FIRSSGNTEYNSEFKS

10 **SEQ ID NO: 3 HCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5

ARNSWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 4 LCDR1** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21

KGSQNINNYLA

15

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21

YNRHNLQT

20 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21

YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 7 VH** для Ab1 и Ab2

25 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGT LVTVSS

**SEQ ID NO: 8 VL** для Ab1, Ab20 и Ab21

30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC KGSQNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 9 HC** для Ab1 и Ab2

35 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGT LVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
40 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

**SEQ ID NO: 10 LC** для Ab1, Ab20 и Ab21

45 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC KGSQNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPS FIFPPSD

EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 11 HC ДНК для Ab1 и Ab2**

5 CAAGTCCAACCTGGTGCAATCTGGGGCAGAGGTAAAGAAGCCTGGCGCATCAGTAAA  
GGTAAGTTGCACTGTAAGCGGGTTCTCACTCACAACTACCATCTGCAATGGGTTCG  
ACAAGCTCCAGGGCAAGGCTTGGAATGGATGGGGTTCATAAGGAGCTCCGGGAACA  
CAGAATATAACAGCGAGTTCAAGTCACGAGTCACAATGACACGGGACACCTCAACC  
TCAACAGTTTACATGGAATTGTCTTCATTGCGTAGTGAGGACACCGCCGTTTACTAC  
10 TGTGCTAGGAACTCCTGGTATCACGGTACCTACTATTCTCCTGGCTATTATGTAATGG  
ATGCTTGGGGCCAGGGGACTCTGGTAACCGTTTCTCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCAT  
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGC  
GCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC  
15 TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC  
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAA  
ATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGG  
CACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA  
CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG  
20 TTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA  
GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAAG  
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCATCC  
TCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA  
CACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCC  
25 TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC  
CTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC  
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT  
GTCTCCGGGCAAA

30

**SEQ ID NO: 12 LC ДНК для Ab1, Ab20 и Ab21**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCAATAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
35 GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTG  
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
40 CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
CAACAGGGGAGAGTGC

45

**Ab2**

**SEQ ID NO: 1 HCDR1** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5  
TVSGFSLTNYHLQ

5 **SEQ ID NO: 2 HCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13,  
Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21  
FIRSSGNTEYNSEFKS

10 **SEQ ID NO: 3 HCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5  
ARNSWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 4 LCDR1** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21  
KGSQNINNYLA

15 **SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11,  
Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

20 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11,  
Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

25 **SEQ ID NO: 7 VH** для Ab1 и Ab2  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSS

30 **SEQ ID NO: 13 VL** для Ab2 и Ab3  
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

35 **SEQ ID NO: 9 HC** для Ab1 и Ab2  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSVCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40 **SEQ ID NO: 15 LC** для Ab2 и Ab3  
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL  
45 TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 11 HC ДНК для Ab1 и Ab2**

CAAGTCCAACCTGGTGCAATCTGGGGCAGAGGTAAAGAAGCCTGGCGCATCAGTAAA  
GGTAAGTTGCACTGTAAGCGGGTTCTCACTCACAAACTACCATCTGCAATGGGTTCG  
ACAAGCTCCAGGGCAAGGCTTGGAATGGATGGGGTTCATAAGGAGCTCCGGGAACA  
5 CAGAATATAACAGCGAGTTC AAGTCACGAGTCACAATGACACGGGACACCTCAACC  
TCAACAGTTTACATGGAATTGTCTTCATTGCGTAGTGAGGACACCGCCGTTTACTAC  
TGTGCTAGGAACTCCTGGTATCACGGTACCTACTATTCTCCTGGCTATTATGTAATGG  
ATGCTTGGGGCCAGGGGACTCTGGTAACCGTTTCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCAT  
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
10 GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGC  
GCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC  
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC  
TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAA  
ATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGG  
15 CACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGA  
CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG  
TTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA  
GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAG  
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCATCC  
20 TCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA  
CACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCC  
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
CCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC  
CTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC  
25 ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT  
GTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 17 LC ДНК для Ab2 и Ab3**

GATATTCAGATGACACAGAGCCCTTCCACCCTGAGCGCCAGTGTAGGCGACCGGGT  
30 AACTATAACATGTAAGGCTCACAAAACATCAATAACTATTTGGCCTGGTATCAGCA  
AAAGCCAGGAAAAGCTCCTAAACTCTTGATATACAACAGACATAACTTGCAAACCTG  
GGGTGCCAAGTCGTTT CAGCGGGAGTGGCTCAGGTACAGAGTTTACTCTTACCATTT  
CCTCCCTGCAACCTGACGATTTTGCCACCTACTATTGCTACCAATATTCCGATGGATA  
CACTTTCGGGGGTGGTACTAAAGTTGAGATTAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTGT  
35 CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGC  
CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC  
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA  
GTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTC  
40 AACAGGGGAGAGTGC

**Ab3**

**SEQ ID NO: 1 HCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5**

TVSGFSLTNYHLQ

45

**SEQ ID NO: 2 HCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21  
FIRSSGNTEYNSEFKS

5 **SEQ ID NO: 3 HCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5  
ARNSWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 4 LCDR1** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21  
KGSQNINNYLA

10

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

15 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 18 VH** для Ab3

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGKGLEWVGFIRSSGNTE  
YNSEFKSRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSS

**SEQ ID NO: 13 VL** для Ab2 и Ab3

25 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 19 HC** для Ab3

30 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGKGLEWVGFIRSSGNTE  
YNSEFKSRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
35 PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 15 LC** для Ab2 и Ab3

40 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL  
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 20 HC ДНК** для Ab3

45 GAAGTCCAACCTTG TAGAATCTGGGGGAGGACTGGTCCAACCTGGCGGCAGCCTGCG  
ACTGTCTTGCACTGTCAGTGGATTTCCCTCACCAACTACCATCTTCAATGGGTCCGA

CAAGCCCCGGAAAAGGACTGGAATGGGTGGGCTTCATAAGATCAAGTGGTAACAC  
AGAGTACAACCTCAGAATTCAAGTCACGTTTTACCATAAGCCGCGATGACAGCAAAA  
ATAGCTTGTACCTTCAAATGAACTCTCTCAAGACCGAGGATACCGCCGTGTATTACT  
GCGCTCGGAATAGCTGGTACCACGGAACATATTACTCTCCCGGTTACTATGTTATGG  
5 ACGCTTGGGGGCAGGGTACATTGGTTACCGTCTCCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCAT  
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG  
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGC  
GCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC  
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC  
10 TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAA  
ATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGG  
CACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA  
CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG  
TTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA  
15 GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAG  
ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCATCC  
TCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA  
CACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCC  
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG  
20 CCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC  
CTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC  
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT  
GTCTCCGGGCAAA

25 **SEQ ID NO: 17 LC ДНК для Ab2 и Ab3**

GATATTCAGATGACACAGAGCCCTTCCACCCTGAGCGCCAGTGTAGGCGACCGGGT  
AACTATAACATGTAAGGCTCACAAAACATCAATAACTATTTGGCCTGGTATCAGCA  
AAAGCCAGGAAAAGCTCCTAAACTCTTGATATAACAACAGACATAACTTGCAAACCTG  
GGGTGCCAAGTCGCTTACAGCGGGAGTGGCTCAGGTACAGAGTTTACTCTTACCATTT  
30 CCTCCCTGCAACCTGACGATTTTGCCACCTACTATTGCTACCAATATTCCGATGGATA  
CACTTTCGGGGGTGGTACTAAAGTTGAGATTAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTGT  
CTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGC  
CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC  
CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
35 CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA  
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTC  
AACAGGGGAGAGTGC

**Ab4**

40 **SEQ ID NO: 1 HCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5**

TVSGFSLTNYHLQ

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

45 FIRSSGNTEYNSEFKS

**SEQ ID NO: 3 HCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5**  
ARNSWYHGTYYSPGYVMDA

5 **SEQ ID NO: 4 LCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21**  
KGSQNINNYLA

10 **SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YNRHNLQT

15 **SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

20 **SEQ ID NO: 21 VH для Ab4**  
EVQLVESGGGLV KPGGSLRLSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGKGLEWVGFIRSSGNTE  
YNSEFKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSS

25 **SEQ ID NO: 22 VL для Ab4 и Ab5**  
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

30 **SEQ ID NO: 23 HC для Ab4**  
EVQLVESGGGLV KPGGSLRLSCTVSGFSLTNYHLQWVRQAPGKGLEWVGFIRSSGNTE  
YNSEFKSRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARNSWYHGTYYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

35 **SEQ ID NO: 24 LC для Ab4 и Ab5**  
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTL  
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40 **SEQ ID NO: 25 HC ДНК для Ab4**  
GAAGTCCAGCTGGTAGAATCTGGTGGTGGGTGGTCAAACCCGGCGGGAGCCTTAG  
ACTGTCATGTA CTGTATCAGGTTTTTCATTGACAAATTATCATCTCCAGTGGGTACGA  
CAAGCCCCTGGAAAGGGGCTCGAATGGGTAGGTTTTATCAGAAGTTCAGGCAACAC  
AGAATAACA ACTCAGAGTTCAAGTCTCGTTTTACCATAAGCCGCGATGACTCTAAAAA  
45 CACACTGTACCTTCAGATGA ACTCTCTCAAGACCGAAGACACCGCCGTCTACTATTG  
CGCTAGAAAATAGTTGGTACCATGGTACATACTACTCTCCTGGATATTACGTCATGGA

CGCCTGGGGCCAGGGGACTCTTGTGACAGTTTCCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCATC  
GGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGC  
ACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTC  
5 CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG  
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCA  
CCGTACAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACC  
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT  
10 CAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG  
AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAGACT  
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCATCCTCC  
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC  
CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCCTGG  
15 TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG  
GAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTC  
TATCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC  
TCCGGGCAAA

20

**SEQ ID NO: 26 LC ДНК для Ab4 и Ab5**

GATATTCAAATGACACSAATCTCCCTCCAGCCTGTGACGCTCTGTTGGAGACAGGGTA  
ACTATAACATGCAAAGGCTCCCAAAACATAAATAATTAATTGGCCTGGTATCAACAG  
AAACCTGGTAAGGCACCTAAGCTGCTCATCTACAATAGGCATAACCTTCAGACTGGC  
25 GTTCCTTCTAGGTTTAGCGGGTCAGGGTCCGGTACCGATTTTACCCTCACAAATCCA  
GTCTTCAACCCGAGGACTTCGCAACATATTATTGTTATCAGTATTCTGATGGTTACAC  
CTTCGGAGGGGGAACSTAAGGTGGAGATCAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTGTCT  
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC  
30 TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT  
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA  
ACAGGGGAGAGTGC

35 **Ab5**

**SEQ ID NO: 1 HCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5**

TVSGFSLTNYHLQ

40 **SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13,  
Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

**SEQ ID NO: 3 HCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5**

ARNSWYHGTYYSPGYVMDA

45

**SEQ ID NO: 4 LCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21**

KGSQNINNYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**

5 YNRHNLQT

**SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**

10 YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 27 VH для Ab5**

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCTVSGFSLTNYHLQWVRQMPGKGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNSWYHGTYYSPTYVMDA  
WGQGLVTVSS

15

**SEQ ID NO: 22 VL для Ab4 и Ab5**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

20 **SEQ ID NO: 28 HC для Ab5**

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCTVSGFSLTNYHLQWVRQMPGKGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARNSWYHGTYYSPTYVMDA  
WGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
25 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30 **SEQ ID NO: 24 LC для Ab4 и Ab5**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKGSQNINNYLAWYQQKPGKAPKLLIYNRHNLTGVP  
SRFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVCLLNNFYPRFAKVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL  
35 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 29 HC ДНК для Ab5**

GAGGTCCAACCTTGTTCAGTCCGGTGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGAGAATCACTGAA  
AATTAGTTGCACCGTATCTGGCTTTTCTCTTACCAACTACCACCTCCAATGGGTAAGA  
CAGATGCCAGGGAAAGGTTTGGAGTGGATGGGTTTCATCCGGTCCCTCCGGCAACAC  
40 CGAATATAACAGTGAGTTTAAAAGTCAGGTTACTATTTCCGCCGATAAGAGCATTTC  
AACCGCCTACCTTCAGTGGTCCAGTTTGAAGGCATCTGACACAGCAATGTATTATTG  
TGCTCGAAACTCCTGGTATCATGGAACATACTATTCACCAGGGTACTACGTGATGGA  
TGCATGGGGTTCAGGGTACCTCGTACAGTAAGCTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATC  
GGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG  
45 CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGC  
ACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTC

CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG  
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAAT  
CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGGCA  
CCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACC  
5 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT  
CAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG  
AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAGACT  
GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCATCCTCC  
10 ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC  
CCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGCCTGG  
TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG  
GAGAACAACATAAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTC  
TATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG  
15 CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC  
TCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 26 LC ДНК для Ab4 и Ab5**

GATATTCAAATGACACAATCTCCCTCCAGCCTGTGAGCCTCTGTTGGAGACAGGGTA  
ACTATAACATGCAAAGGCTCCCAAAACATAAATAATTAATTGGCCTGGTATCAACAG  
20 AAACCTGGTAAGGCACCTAAGCTGCTCATCTACAATAGGCATAACCTTCAGACTGGC  
GTTCCCTTCTAGGTTTAGCGGGTCAGGGTCCGGTACCGATTTTACCCTCACAAATATCCA  
GTCTTCAACCCGAGGACTTCGCAACATATTATTGTTATCAGTATTCTGATGGTTACAC  
CTTCGGAGGGGGAACATAAGGTGGAGATCAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTGTCT  
TCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTGTGTGTGCCT  
25 GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC  
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC  
TACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT  
CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA  
30 ACAGGGGAGAGTGC

**Ab6**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 31 HCDR2 для Ab6**  
FIRSSGNTEYNSRFKS

**SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

40

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15,  
Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
KGSQNIENYLA

45

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 34 VH** для Ab6  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSRFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 36 HC** для Ab6  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSRFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 38 HC ДНК** для Ab6  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCCGTTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab7**

**SEQ ID NO: 40 HCDR1 для Ab7**

TVSGRSRTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 41 VH** для Ab7  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSRTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 42 HC** для Ab7  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSRTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDL  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

35 **SEQ ID NO: 43 HC ДНК** для Ab7  
CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGTGTCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCAGGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

### **Ab8**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**

35 TVSGRSLTNYHLQ

**SEQ ID NO: 44 HCDR2 для Ab8**

FIRSSGNTIYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 45 VH** для Ab8  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNTI  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 46 HC** для Ab8  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNTI  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
25 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 47 HC ДНК** для Ab8  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCATCTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab9**

**SEQ ID NO: 48 HCDR1 для Ab9**

TVSGRSLTNYHIQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 49 VH** для Ab9  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHIQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 50 HC** для Ab9  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHIQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
25 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 51 HC ДНК** для Ab9  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCCTCACGAACCTACCATATTCATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab10**

**SEQ ID NO: 52 HCDR1 для Ab10**

TVSGRSLTGYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 53 VH** для Ab10  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTGYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 54 HC** для Ab10  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTGYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDL  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 55 HC ДНК** для Ab10  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGTGATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGGGCTACCATCTCCAATGGGTGAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab11**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**  
FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 56 HCDR3 для Ab11**  
ARNRWHHGTYYSPTYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 57 VH** для Ab11

10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWHHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 58 HC** для Ab11

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWHHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 59 HC ДНК** для Ab11

35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGCACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab12**

**SEQ ID NO: 60 HCDR1 для Ab12**

TVSGRSLTNYHLV  
35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 61 VH для Ab12**

10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLVWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 62 HC для Ab12**

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLVWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTL  
35 SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 63 HC ДНК для Ab12**

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCGTCTGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab13**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**  
FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 64 HCDR3 для Ab13**  
ARNRWRHGTYYSYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 65 VH** для Ab13

10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWRHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 66 HC** для Ab13

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWRHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 67 HC ДНК** для Ab13

35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGTGATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGCGGCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab14**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 68 HCDR3 для Ab14 и Ab21**

ARNRWYHGTYYSPGYVMDP

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 69 VH для Ab14 и Ab21**  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
PWGQGLTVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 70 HC для Ab14 и Ab21**  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
PWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 71 HC ДНК для Ab14 и Ab21**  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCGGTGCTTCGGTGAA  
AGTGTGTCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATCCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
10 TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab15**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**  
FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 72 HCDR3 для Ab15 и Ab20**  
ARNLWYHGTYYSYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 73 VH для Ab15 и Ab20**  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNLWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 74 HC для Ab15 и Ab20**  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNLWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPRFAKQVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 75 ДНК HC для Ab15 и Ab20**  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCAGTCTCGGTGAA  
AGTGCATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACCTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCTCGGGGAATA  
40 CCGAGTACAACAGCGAATTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTA  
TGCGCCCGGAACCTCTGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGATG  
GATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCC  
ATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
45 GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCC AAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab16**

**SEQ ID NO: 76 HCDR1 для Ab16**

TRSGRSLTNYHLQ  
35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 77 VH** для Ab16  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCSTRSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 78 HC** для Ab16  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCSTRSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 79 HC ДНК** для Ab16  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGTGCAGAAGTCAAGAAGCCGGGCGCTTCAGTGAA  
AGTGCCTGCACTCGGTCTGGGACGGTCTTGACGAACCTACCATCTCAATGGGTCAG  
ACAGGCCCCCGGTCAAGGACTGGAATGGATGGGGTTCATCCGGTCTCCGGGAACA  
40 CTGAGTACAACCTCCGAGTTCAAGAGCAGAGTGACCATGACTCGCGACACCTCCACC  
TCGACCGTGTACATGGAAGTCAAGCCTGAGGAGCGAGGATACCGCCGTGTACTA  
CTGTGCGCGCAATCGCTGGTACCACGGCACCTATTACTCGCCTGGCTACTACGTGAT  
GGACGCCTGGGGACAGGGAACCCTCGTACTGTCAGCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
45 TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab17**

**SEQ ID NO: 80 HCDR1 для Ab17**

TVSGRSLTNIHLQ  
35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 81 VH** для Ab17  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNIHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 82 HC** для Ab17  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNIHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
YNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYSPGYVMDA  
WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV  
25 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ  
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 83 HC ДНК** для Ab17  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCAGAAGTCAAGAAGCCTGGAGCCTCAGTGAA  
AGTGTCTCCTGCACCGTCAGCGGTTCGGAGCCTGACCAACATCCACCTTCAGTGGGTCAG  
ACAGGCTCCCGGACAAGGCCTCGAATGGATGGGCTTCATTCGCTCGTCCGGAAACA  
40 CGGAGTACAACCTCTGAGTTCAAGTCCCGCGTGACCATGACTAGGGACACCAGCACC  
TCGACCGTGTACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACTGCCGTGTATTAC  
TGTGCGCGGAATCGGTGGTACCATGGGACTTACTACTCCCCGGGCTACTACGTGATG  
GATGCCTGGGGTCAAGGGACCCTCGTGACTGTGTCATCCGCTAGCACCAAGGGCCC  
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
45 GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab18**

**SEQ ID NO: 84 HCDR1 для Ab18**

TVSGRSLTNYHLG  
35

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

45 KGSQNIENYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 85 VH** для Ab18  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLGWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

15 **SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 86 HC** для Ab18  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLGWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30 **SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19  
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

35 **SEQ ID NO: 87 HC ДНК** для Ab18  
CAAGTGCAGTTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCGGGAGCTTCCGTGAA  
AGTGTCTGACTGTGTCCGGTCCGAGCCTGACCAACTACCACCTGGGCTGGGTCAG  
ACAGGCACCTGGCCAAGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGAGCTCAGGAAACA  
40 CCGAGTACAACCTCGGAGTTCAAGTCGCGCGTACTATGACGCGGGACACTTCAACC  
AGCACTGTCTACATGGAACCTAGCTCTCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGACTAC  
TGTGCCCCGAATAGATGGTACCATGGGACCTACTACTCCCCCGGCTATTACGTGATG  
GATGCGTGGGGACAGGGGACCCTCGTGACCGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCC  
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
45 GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAG  
GCGCACTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT

ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
5 GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
10 CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGTC

**Ab19**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35

**SEQ ID NO: 88 HCDR2 для Ab19**  
FIRRSNGNTEYNSEFKS

**SEQ ID NO: 32 HCDR3 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab12, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
ARNRWYHGTYYSPGYVMDA

40

**SEQ ID NO: 33 LCDR1 для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**  
KGSQNIENYLA

45

**SEQ ID NO: 5 LCDR2** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3** для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 89 VH** для Ab19

10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRRSNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 35 VL** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHLNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIK

**SEQ ID NO: 90 HC** для Ab19

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRRSNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH  
25 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDL  
DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 37 LC** для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19

30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNIENYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHLNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSTLTL  
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 91 HC ДНК** для Ab19

35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGAGCCTCGGTGAA  
AGTGCCTGCACCGTGTGCGGGGAGGAGCCTGACCAACTACCATCTTCAATGGGTCCG  
CCAAGCACCGGGACAGGGTTTGGAGTGGATGGGCTTCATCAGACGCAGCGGCAACA  
40 CCGAGTATAACTCTGAATTCAAGTCCAGAGTGACCATGACCCGGGACACTTCCACGT  
CAACCGTCTACATGGAGCTGTCGTCCTGCGGTCCGAAGATACTGCTGTGTA  
GTGCCCAGGAAATCGCTGGTACCACGGCACTTACTACTCCCCGGGTACTACGTGATGG  
ACGCGTGGGGACAGGGTACCCTCGTACTGTGTCCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA  
TCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG  
45 GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
CGCACTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGGTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTA

CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT  
CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCA  
AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGG  
GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG  
5 ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA  
GTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG  
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAA  
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCATC  
10 CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT  
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTGC  
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA  
GCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT  
CCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
15 TGTCTCCGGGCAAA

**SEQ ID NO: 39 LC ДНК для Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18 и Ab19**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
20 ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCGAGAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAAATAAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTG  
25 TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
30 CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab20**

**SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

35  
**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**  
FIRSSGNTEYNSEFKS

40 **SEQ ID NO: 72 HCDR3 для Ab15 и Ab20**  
ARNLWYHGTYYSYSPGYVMDA

**SEQ ID NO: 4 LCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21**  
KGSQNINNYLA

45

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YNRHNLQT

5 **SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

**SEQ ID NO: 73 VH для Ab15 и Ab20**  
10 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNLWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSS

**SEQ ID NO: 8 VL для Ab1, Ab20 и Ab21**  
15 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 74 HC для Ab15 и Ab20**  
20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNLWYHGTYYSPGYVMD  
AWGQGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH  
TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKG  
25 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDL  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

**SEQ ID NO: 10 LC для Ab1, Ab20 и Ab21**  
30 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLTL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**SEQ ID NO: 75 ДНК HC для Ab15 и Ab20**  
35 CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCGGTGCTTCGGTGAA  
AGTGTGATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
CCGAGTACAACAGCGAATCAAGTCCCGCGTGACCATGACTCGGGACACCAGCACC  
TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
40 TGCGCCCGGAACCTCTGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGATG  
GATGCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCCTCCGCTAGCACCAAGGGCCC  
ATCGGTCTTCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT  
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
GCGCACTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT  
45 ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC

AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  
5 GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
10 AGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCC  
TGTCTCCGGGCAAA

15 **SEQ ID NO: 12 LC ДНК для Ab1, Ab20 и Ab21**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCAATAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
20 ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGGCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAAATAAAGCGAACCGTGGCTGCACCATCTG  
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
CCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
25 ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
CAACAGGGGAGAGTGC

**Ab21**

30 **SEQ ID NO: 30 HCDR1 для Ab6, Ab8, Ab11, Ab13, Ab14, Ab15, Ab19, Ab20 и Ab21**  
TVSGRSLTNYHLQ

**SEQ ID NO: 2 HCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13,  
Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab20 и Ab21**

35 FIRSSGNTEYNSEFKS

**SEQ ID NO: 68 HCDR3 для Ab14 и Ab21**

ARNRWYHGTYYSPGYVMDP

40 **SEQ ID NO: 4 LCDR1 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab20 и Ab21**

KGSQNINNYLA

**SEQ ID NO: 5 LCDR2 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11,  
Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**

45 YNRHNLQT

**SEQ ID NO: 6 LCDR3 для Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13, Ab14, Ab15, Ab16, Ab17, Ab18, Ab19, Ab20 и Ab21**  
YQYSDGYT

5 **SEQ ID NO: 69 VH для Ab14 и Ab21**  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
PWGQGLTVTVSS

10 **SEQ ID NO: 8 VL для Ab1, Ab20 и Ab21**  
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQLNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIK

**SEQ ID NO: 70 HC для Ab14 и Ab21**  
15 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTVSGRSLTNYHLQWVRQAPGQGLEWMGFIRSSGNT  
EYNSEFKSRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARNRWYHGTYYSPTYVMD  
PWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH  
20 TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDL  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 10 LC для Ab1, Ab20 и Ab21**  
25 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKGSQLNINNYLAWYQQKPGQAPRLLIYNRHNLTGIPD  
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCYQYSDGYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD  
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLL  
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30 **SEQ ID NO: 71 HC ДНК для Ab14 и Ab21**  
CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTCAAGAAGCCCGGTGCTTCGGTGAA  
AGTGTGATGTACCGTGTCCGGACGCTCCTTGACGAACTACCATCTCCAATGGGTCAG  
ACAGGCGCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGCTTCATCCGGTCCCTCGGGGAATA  
35 TCAACCGTGTACATGGAGCTTAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACTGCCGTGTACTAC  
TGCGCCCGGAACAGATGGTACCACGGGACCTACTACTCGCCGGGCTATTACGTGAT  
GGATCCATGGGGACAGGGCACTCTGGTCACTGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC  
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG  
40 GCGCACTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT  
ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  
TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGG  
GGCACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG  
45 GACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA  
AGTTCAACTGGTATGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG

GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA  
AGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTTTCCAACAAAGCCCTCCCAT  
CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG  
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAGCCTGACCTG  
5 CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC  
AGCCGGAGAACAАCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT  
TCCTCTATTCCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT  
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAAAGCCTCTCCC  
TGCTCCGGGCAAA

10

**SEQ ID NO: 12 LC ДНК для Ab1, Ab20 и Ab21**

GAGATCGTCCTCACCCAGTCTCCCGGCACATTGAGTTTGAGTCCAGGTGAAAGAGCA  
ACACTGAGCTGCAAAGGTAGCCAGAACATCAATAATTATCTTGCATGGTACCAGCA  
GAAACCTGGGCAGGCACCCAGGCTCTTGATCTACAATAGGCATAACCTGCAGACAG  
15 GCATTCCTGATAGATTTTCTGGATCAGGTAGTGGTACCGACTTTACCCTTACCATCTC  
ACGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCCGTCTATTACTGTTATCAATACAGCGATGGTTA  
CACTTTCGGGGGAGGGACAAAAGTGGAATAAAGCGAACCCGTGGCTGCACCATCTG  
TCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG  
20 CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA  
AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT  
CAACAGGGGAGAGTGC

25 **INX444 LALA**

**SEQ ID NO: 92 HC для INX444 LALA (CDR выделены жирным шрифтом с подчеркиванием)**

QVQLKESGPGLVKPSQTL~~SLTCT~~**TVSGFSLTNYHLQ**WVRQPPGKLEWIG**FIRSSGNTE**  
30 **YNPSLKS**RVTISRDTSKNQVSLKLSVTAADTAVYYC**ARKRWVHGTWYSPGYVMD**  
**AWGQ**GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH  
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHRDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKG  
35 QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 93 LC для INX444 LALA и INX444 IgG1EN (CDR выделены жирным шрифтом с подчеркиванием)**

DIQLTQSPSAMSASVGDRTITC**RASQGISNYLA**WYQKPGKAPKLLI**YAASTLQSGVA**  
40 SRFSGRGS~~GTDF~~TLTISSLQPEDFATYYC**QOSDILPYT**FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL  
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

45 **INX444 IgG1EN**

**SEQ ID NO: 94 HC для INX444 IgG1EN (CDR выделены жирным шрифтом с подчеркиванием)**

5 QVQLKESGPGLVKPSQTLSTCT**TVSGFSLTNYHLQ**WVRQPPGKGLEWIG**FIRSSGNTE**  
**YNPSLKS**RVTISRDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYC**ARKRWVHGTWYSPGYVMD**  
**AWGQ**GLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH  
TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKG  
10 QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**SEQ ID NO: 93 LC для INX444 LALA и INX444 IgG1EN (CDR выделены жирным шрифтом с подчеркиванием)**

15 DIQLTQSPSAMSASVGDRTITC**RASQGISNYLAWY**QQKPGKAPKLLI**YAAS**T**LQSGVA**  
SRFSGRGS GTDFLTISLQPEDFATYYC**QOSDILPY**TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL  
TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20 **SEQ ID NO: 95 Белок MCT1 человека**

MPPAVGGPVGYTPPDGGWGWAVVIGAFISIGFSYAFPKSITVFFKEIEGIFHATTSEVSWI  
SSIMLAVMYGGGPISILVNKYGSRIVMIVGGCLSGCGLIAASFCNTVQQLYVCIGVIGGL  
GLAFNLNPALTMIGKYFYKRRPLANGLAMAGSPVFLCTLAPLNQVFFGIFGWRGSFLIL  
GGLLNCCVAGALMRPIGPKPTKAGKDKSKASLEKAGKSGVKKDLHDANTDLIGRHPK  
25 QEKRSVFQTINQFLDLTLFTHRGFLLYLSGNVIMFFGLFAPLVFLSSYGKSKQHYSSSEKSAF  
LLSILAFVDMVARPSMGLVANTKPIRPRIQYFFAASVVANGVCHMLAPLSTTYVGFCVY  
AGFFGFAFGWLSSVLFETLMDLVGPQRFSSAVGLVTIVECCPVLLGPPLLGRLNDMYGD  
YKYTYWACGVVLIISGIYLFIGMGINYRLLAKEQKANEQKESKEEETSIDVAGKPNEVT  
KAAESPDQKDTDGGPKKEEESPV

30

**SEQ ID NO: 96 Белок MCT1 яванского макака**

MPPAVGGPVGYTPPDGGWGWAVVIGAFISIGFSYAFPKSITVFFKEIESIFHATTSEVSWIS  
SIMLAVMYGGGPISILVNKYGSRIVMIIIGCLSGCGLIAASFCNTVQELYFCIGFVGGGLG  
LAFNLNPALTMIGKYFYKRRPLANGLAMAGSPVFLCTLAPLNQVFFDIFGWRGSFLILG  
35 GLLLNCCVAGALMRPIGPKPTKAGKDKSKASLQKAGKSGVKKGRHDANTDLIGRHPKR  
EKRSVFQTINQFLDLTLFTHRGFLLYLSGNVIMFFGLFAPLVFLSSYGKSKQHYSSSEKSAFL  
LSILAFVDMVARPSMGLVANTKPIRPRIQYFFAASIVANGVCHMLAPLSTTYVGFCVYA  
GFFGFAFGWLSSVLFETLMDLVGPQRFSSAVGLVTIVECCPVLLGPPLLGRLSDMYGDY  
KYTYWACGVVLIISGIYLFIGMGINYRLLAKEQKANEQKESKEEETSIDVAGKPKEVTK  
40 AAESPDQKDTTEGPKEEDSPV

**SEQ ID NO: 97 HCDR1**

**TXaa2SGRSXaa7TXaa9Xaa10HXaa12Xaa13**

Причем Хаа<sub>2</sub> представляет собой валин или аргинин, Хаа<sub>7</sub> представляет собой лейцин или аргинин, Хаа<sub>9</sub> представляет собой аспарагин или глицин, Хаа<sub>10</sub> представляет собой тирозин или изолейцин, Хаа<sub>12</sub> представляет собой лейцин или изолейцин, а Хаа<sub>13</sub>

5 представляет собой глутамин, валин или глицин

**SEQ ID NO: 98 HCDR2**

FIRХаа<sub>4</sub>SGNTХаа<sub>9</sub>YNSХаа<sub>13</sub>FKS

10 Причем Хаа<sub>4</sub> представляет собой аргинин или серин, Хаа<sub>9</sub> представляет собой изолейцин или глутаминовую кислоту, а Хаа<sub>13</sub> представляет собой глутаминовую кислоту или аргинин

**SEQ ID NO: 99 HCDR3**

15 ARNХаа<sub>4</sub>WХаа<sub>6</sub>HGTYYSYVMDХаа<sub>20</sub>

Причем Хаа<sub>4</sub> представляет собой аргинин или лейцин, и Хаа<sub>6</sub> представляет собой гистидин, или аргинин, или тирозин, а Хаа<sub>20</sub> представляет собой пролин или аланин

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с монокарбоксилатным транспортером 1 (MCT1) человека, причем  
5 антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:
- 10 HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;  
HCDR2 содержит SEQ ID NO: 31;  
HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32;  
LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;  
LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и  
15 LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.
2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, в котором VH содержит SEQ ID NO: 34, а VL содержит SEQ ID NO: 35.
- 20 3. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC содержит SEQ ID NO: 36, а LC содержит SEQ ID NO: 37.
4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область  
25 тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:
- 30 HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;  
HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;  
HCDR3 содержит SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 72;

LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;

LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и

LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

- 5 5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;

HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;

HCDR3 содержит SEQ ID NO: 99;

LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;

- 15 LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и

LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 4–5, в котором VH содержит SEQ ID NO: 57, 65, 69 или 73, а VL содержит SEQ ID NO: 35.

- 20 7. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC содержит SEQ ID NO: 58, 66, 70 или 74, а LC содержит SEQ ID NO: 37.

- 25 8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

30 HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;

HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;

HCDR3 содержит SEQ ID NO: 72;

LCDR1 содержит SEQ ID NO: 4;  
LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и  
LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

- 5 9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 8, в котором VH содержит SEQ ID NO: 73, а VL содержит SEQ ID NO: 8.
10. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC содержит SEQ ID NO: 74, а LC содержит SEQ ID NO: 10.
- 10 11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:
- 15 HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;  
HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;  
HCDR3 содержит SEQ ID NO: 68;  
20 LCDR1 содержит SEQ ID NO: 4;  
LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и  
LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.
12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 11, в котором VH содержит SEQ ID NO: 69, а VL содержит SEQ ID NO: 8.
- 25 13. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC содержит SEQ ID NO: 70, а LC содержит SEQ ID NO: 10.
- 30 14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1,

HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

HCDR1 содержит SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80 или SEQ ID NO: 84;

5 HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;

HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32;

LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;

LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и

LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

10

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

15

HCDR1 содержит SEQ ID NO: 97;

HCDR2 содержит SEQ ID NO: 2;

HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32;

20

LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;

LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и

LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 14–15, в

25

котором VH содержит SEQ ID NO: 41, 49, 53, 61, 77, 81 или 85, а VL содержит SEQ ID NO: 35.

17. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC

содержит SEQ ID NO: 42, 50, 54, 62, 78, 82 или 86, а LC содержит SEQ ID NO: 37.

30

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область

тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

- 5 HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;  
HCDR2 содержит SEQ ID NO: 44 или SEQ ID NO: 88;  
HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32;  
LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;  
LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и  
10 LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с MCT1 человека, причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), при этом VH  
15 содержит определяющие комплементарность области тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3, а VL содержит определяющие комплементарность области легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3, причем:

- HCDR1 содержит SEQ ID NO: 30;  
HCDR2 содержит SEQ ID NO: 98;  
20 HCDR3 содержит SEQ ID NO: 32;  
LCDR1 содержит SEQ ID NO: 33;  
LCDR2 содержит SEQ ID NO: 5; и  
LCDR3 содержит SEQ ID NO: 6.

25 20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 18–19, в котором VH содержит SEQ ID NO: 45 или 89, а VL содержит SEQ ID NO: 35.

21. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC  
30 содержит SEQ ID NO: 46 или 90, а LC) содержит SEQ ID NO: 37.

22. Антитело или его связывающий антитело фрагмент, содержащий переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), причем VH содержит SEQ ID NO: 7, 18, 21 или 27, а VL содержит SEQ ID NO: 8, 13 или 22.
- 5 23. Антитело или его связывающий антитело фрагмент по п. 22, содержащий переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), причем:
- а. VH содержит SEQ ID NO: 7, и VL содержит SEQ ID NO: 8;
  - б. VH содержит SEQ ID NO: 7, и VL содержит SEQ ID NO: 13;
  - 10 в. VH содержит SEQ ID NO: 18, и VL содержит SEQ ID NO: 13;
  - д. VH содержит SEQ ID NO: 21, и VL содержит SEQ ID NO: 22; или
  - е. VH содержит SEQ ID NO: 27, и VL содержит SEQ ID NO: 22.
- 15 24. Антитело, содержащее тяжелую цепь (HC) и легкую цепь (LC), причем HC и LC содержат следующие аминокислотные последовательности:
- а. HC содержит SEQ ID NO: 9, и LC содержит SEQ ID NO: 10;
  - б. HC содержит SEQ ID NO: 9, и LC содержит SEQ ID NO: 15;
  - в. HC содержит SEQ ID NO: 19, и LC содержит SEQ ID NO: 15;
  - д. HC содержит SEQ ID NO: 23, и LC содержит SEQ ID NO: 24; или
  - 20 е. HC содержит SEQ ID NO: 28, и LC содержит SEQ ID NO: 24.
- 25 25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1–2, 4–6, 8–9, 11–12, 14–16, 18–20 или 22–23, причем антитело имеет изотип IgG1 человека.
- 25 26. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 25, причем IgG1 человека является безэпифекторным.
27. Нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую SEQ ID NO: 9, 19, 23, 28, 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 10, 15, 24 или 37.
- 30 28. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 27.

29. Вектор по п. 28, содержащий первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 70 или 74, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.
- 5
30. Вектор по п. 28, содержащий первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9 или 19, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15.
- 10
31. Вектор по п. 28, содержащий первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 23 или 28, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 24.
- 15
32. Вектор по п. 28, содержащий первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37.
- 20
33. Композиция, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 70 или 74, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.
- 25
34. Композиция, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9 или 19, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15.
- 30
35. Композиция, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 23 или 28, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 24.

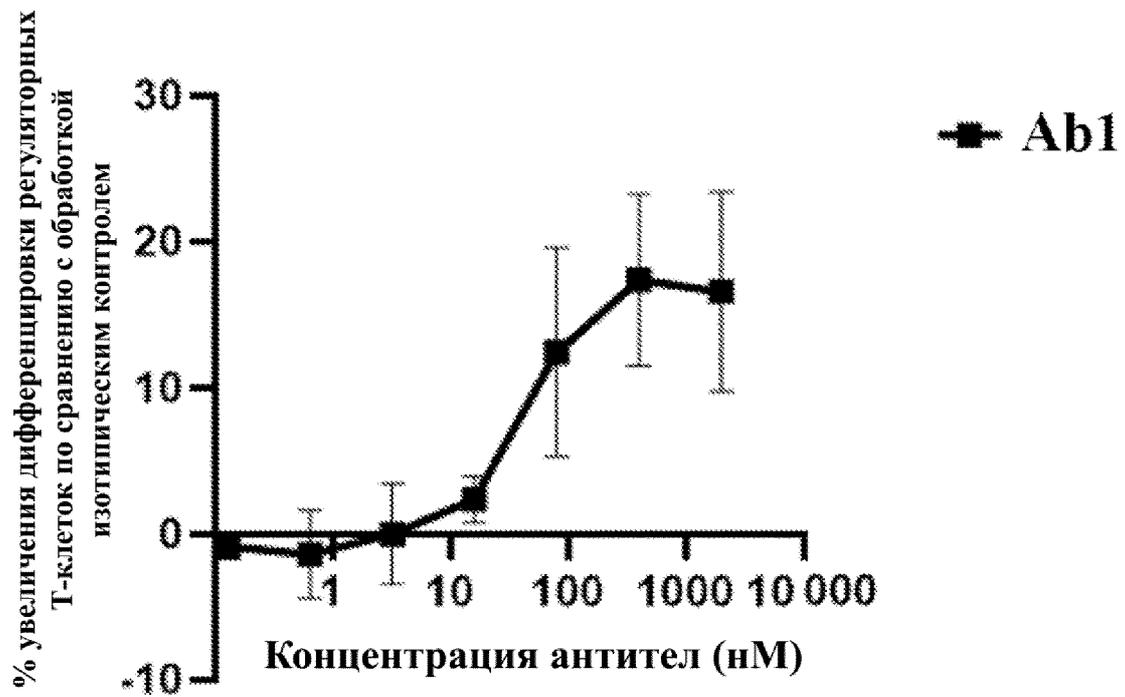
36. Композиция, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37.
- 5
37. Клетка, содержащая вектор по любому из пп. 28–36.
38. Клетка, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9, 70 или 74, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 10.
- 10
39. Клетка, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 9 или 19, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 15.
- 15
40. Клетка, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 23 или 28, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 24.
- 20
41. Клетка, содержащая первый вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 36, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86 или 90, и второй вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SEQ ID NO: 37.
- 25
42. Клетка по любому из пп. 37–41, представляющая собой клетку млекопитающего.
43. Способ получения антитела, включающий культивирование клетки по любому из пп. 38–41 в условиях, в которых осуществляется экспрессия антитела, и выделение экспрессированного антитела из культуральной среды.
- 30
44. Антитело, полученное способом по п. 43.
45. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1–26 или 44 и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

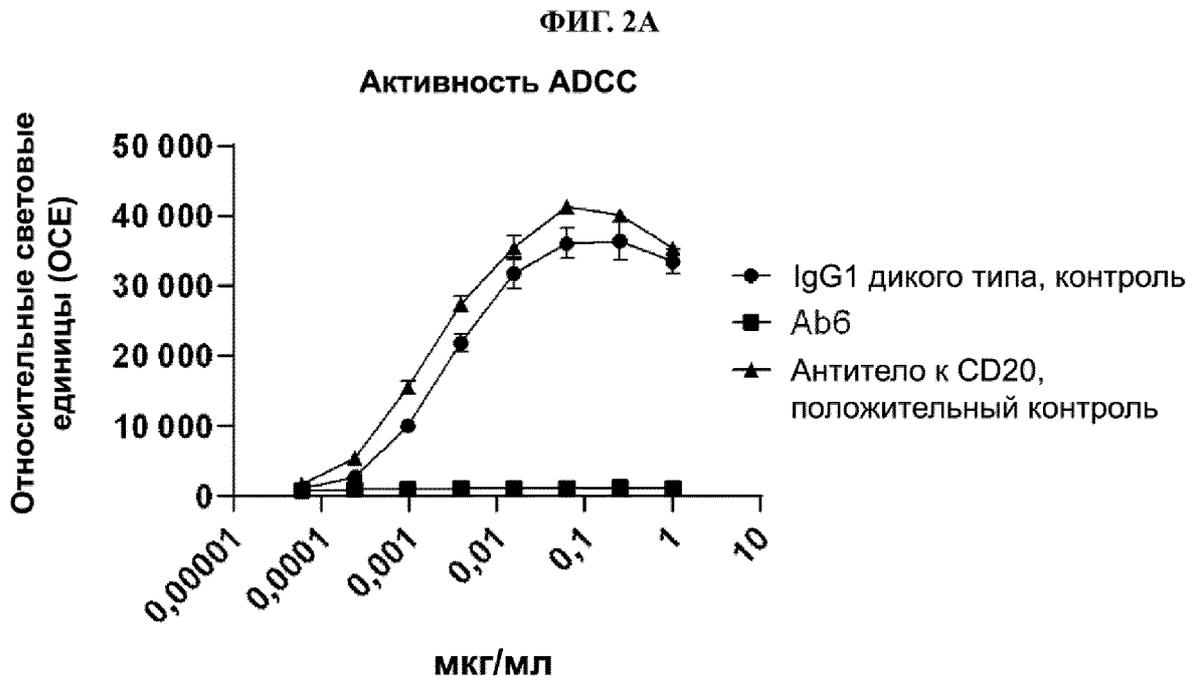
- 5 46. Способ ингибирования активности или количества эффекторных Т-клеток или В-клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтической композиции по п. 45.
- 10 47. Способ увеличения активности или количества регуляторных Т-клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтической композиции по п. 45.
- 15 48. Способ лечения аутоиммунного состояния у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтической композиции по п. 45.
- 20 49. Способ по п. 48, в котором аутоиммунное состояние представляет собой системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз или рассеянный склероз.
- 25 50. Способ лечения аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, реципиента трансплантата или реципиента клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, состояния индуцированного физической нагрузкой гиперинсулинизма (ЕИИ) или поликистозной болезни почек (ADPKD) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтической композиции по п. 45.
- 30 51. Антитело по любому из пп. 1–26 или 44 для применения в терапии.
52. Антитело по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения в лечении аутоиммунного состояния.

53. Антитело или фармацевтическая композиция для применения по п. 52, причем аутоиммунное состояние представляет собой системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз или рассеянный склероз.
- 5
54. Антитело по любому из пп. 1–26 или 44 или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения в лечении аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, реципиента трансплантата или реципиента клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, состояния ЕИИ или поликистозной болезни почек (ADPKD).
- 10
55. Применение антитела по любому из пп. 1–26 или 44 в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного состояния.
- 15
56. Применение по п. 55, причем аутоиммунное состояние представляет собой системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, псориаз или рассеянный склероз.
- 20
57. Применение антитела по любому из пп. 1–26 или 44 в производстве лекарственного средства для применения в лечении аллергического состояния, воспалительного состояния, метаболического расстройства, реципиента трансплантата или реципиента клеточной терапии, МСТ1-положительного рака, состояния ЕИИ или поликистозной болезни почек (ADPKD).

## ФИГУРЫ

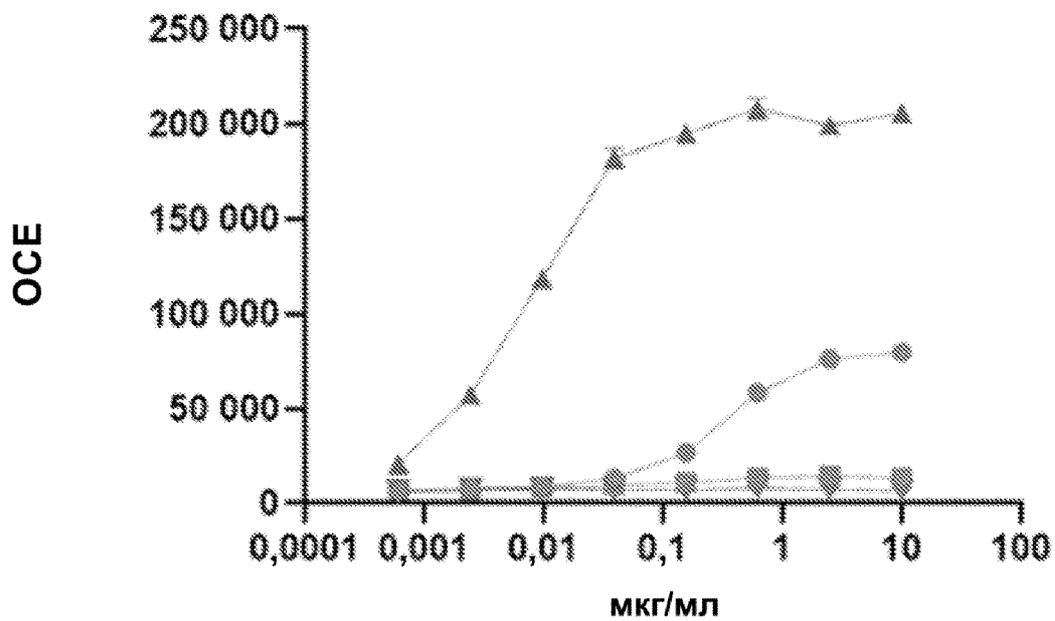
ФИГ. 1



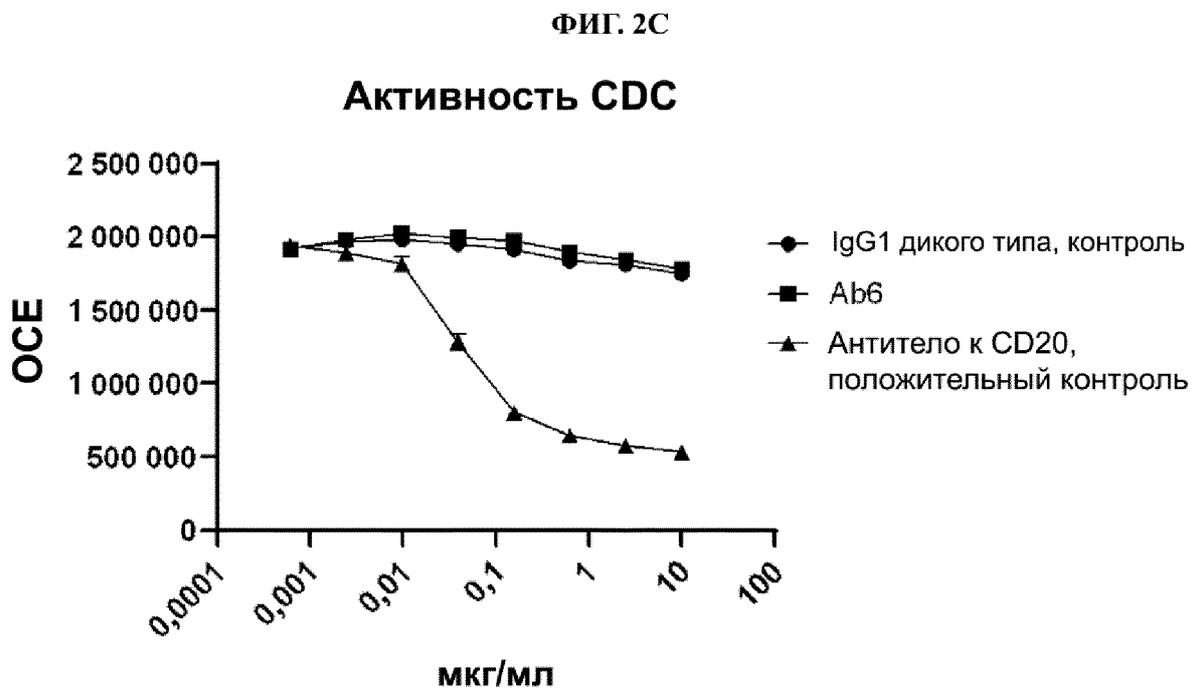


ФИГ. 2В

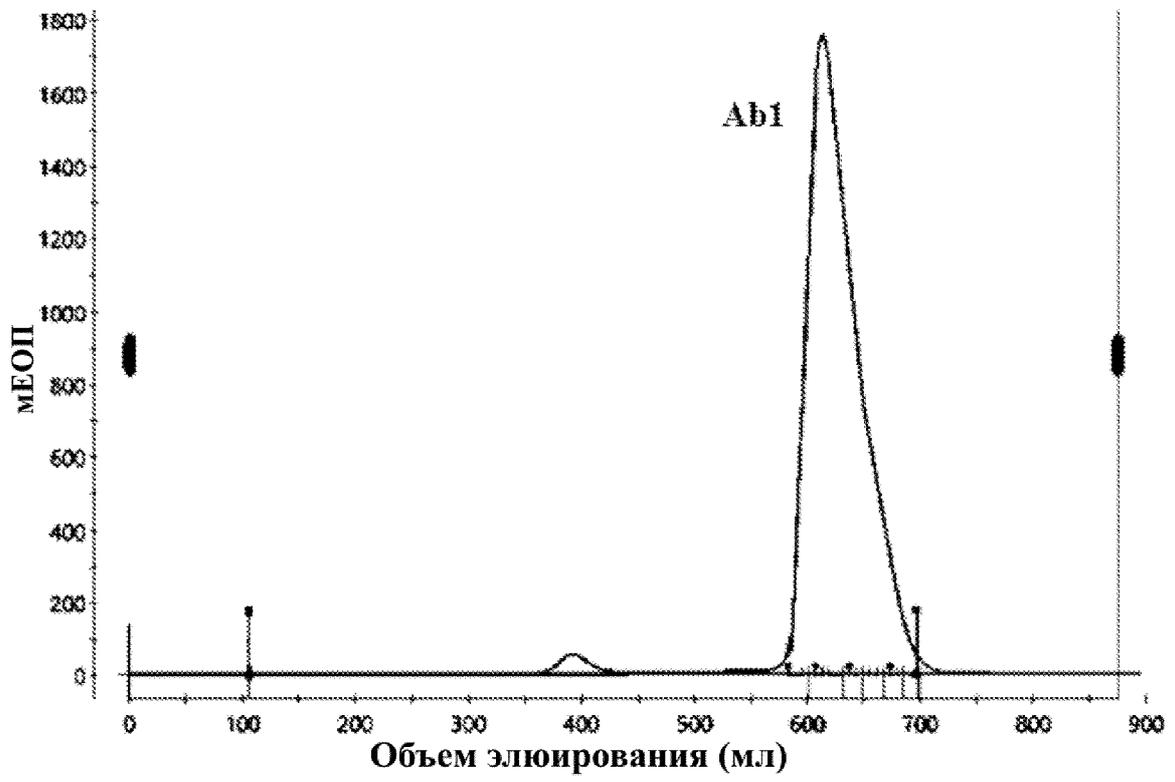
## АКТИВНОСТЬ ADCP



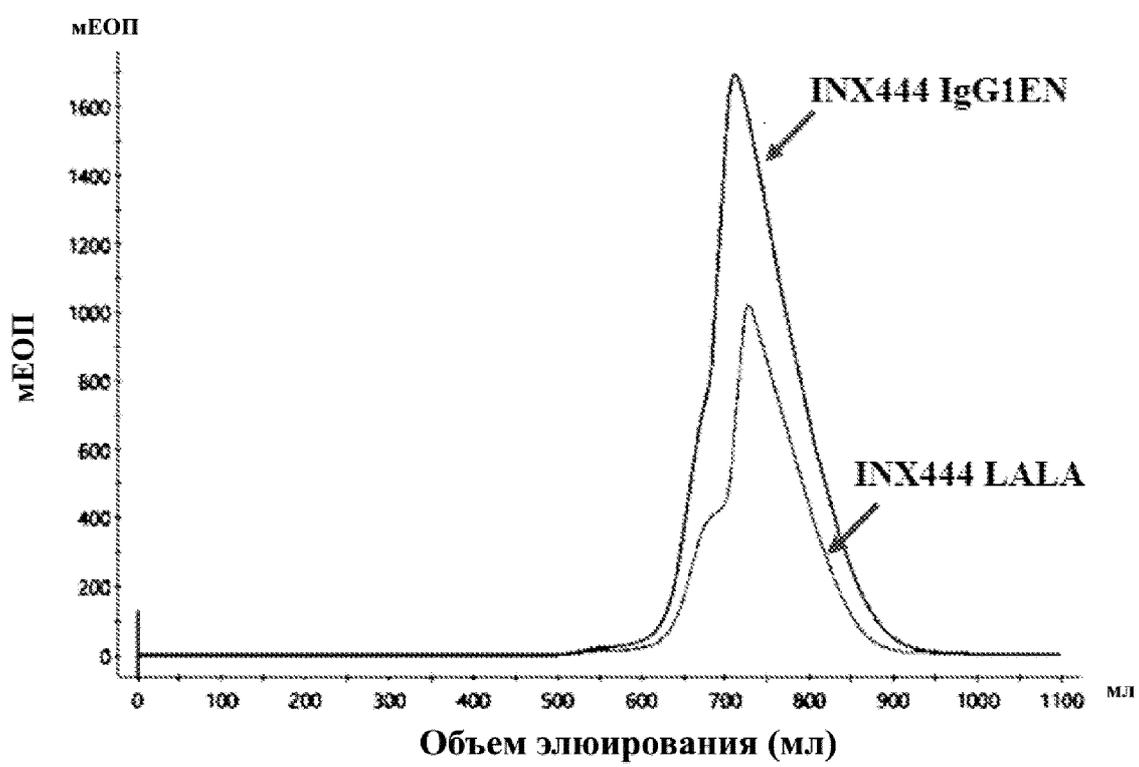
- ◆ IgG1 дикого типа, контроль
- Ab6
- ▲ Антитело к CD20, положительный контроль
- ▼ Буфер для анализа



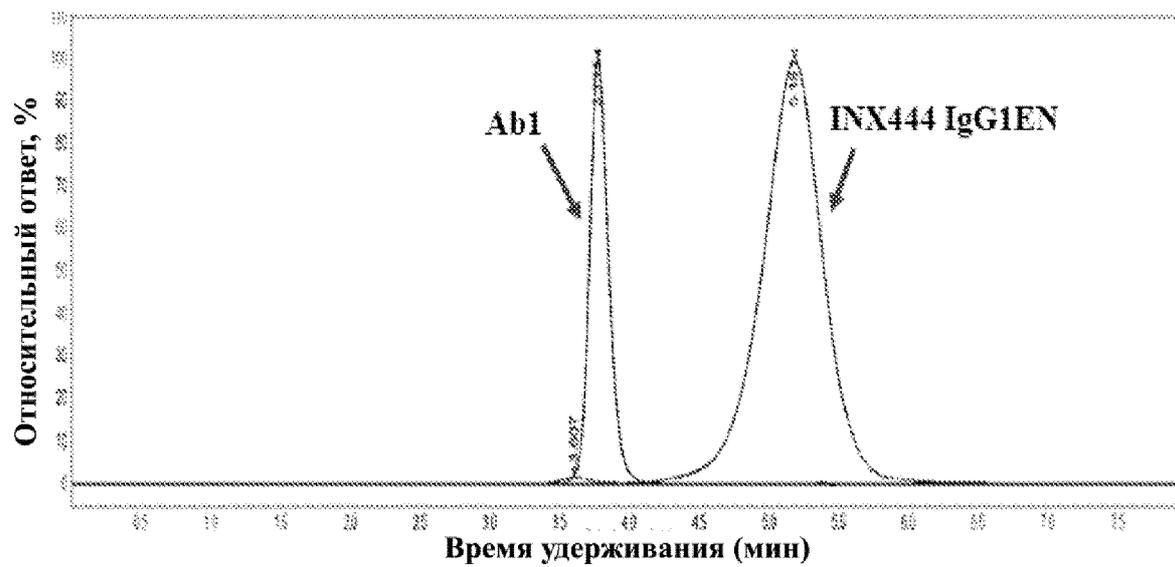
ФИГ. 3А



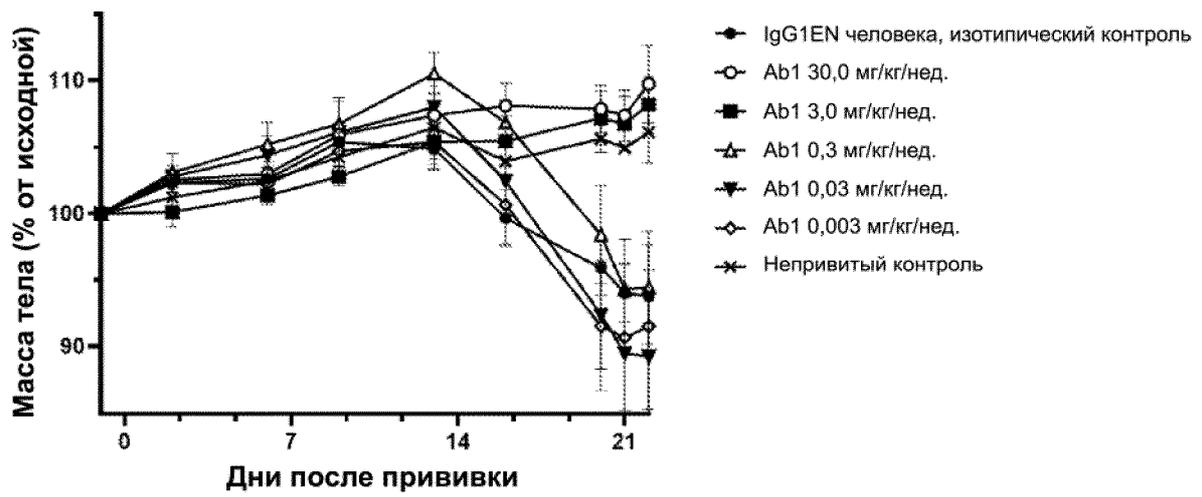
ФИГ. 3В



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

## Масса тела

