

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491324** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.10.21

(51) Int. Cl. **C07K 16/30** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.20

(54) **СВЯЗЫВАЮЩИЕ ДОМЕНЫ ПРОТИВ MUC1, АССОЦИИРОВАННОГО С РАКОМ**

(31) **2030198**

(32) **2021.12.21**

(33) **NL**

(86) **PCT/NL2022/050738**

(87) **WO 2023/121448 2023.06.29**

(71) Заявитель:
МЕРУС Н.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Кластер Ринсе, Виджайя Айви (NL),
Мейс Патрик, Настри Горацио Г.,
Чжоу Цзин, Гупта Виджай, Варгиз
Бинду (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к связывающим доменам, которые связывают MUC1, ассоциированный с раком, и связывающим фрагментам, содержащим такие связывающие домены. Настоящее изобретение также относится к применению таких связывающих доменов или связывающих фрагментов при лечении рака. Настоящее изобретение также относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей такие связывающие домены или связывающие фрагменты, и к вектору, и клетке, содержащим такую нуклеиновую кислоту.

202491324

A1

A1

202491324

СВЯЗЫВАЮЩИЕ ДОМЕНЫ ПРОТИВ MUC1, АССОЦИИРОВАННОГО С РАКОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к области связывающих доменов и связывающих фрагментов, например, антител. В частности, оно относится к области терапевтических антител для лечения рака. Более конкретно, оно относится к связывающим доменам, которые связывают MUC1, ассоциированный с раком, и связывающим фрагментам, содержащим такие связывающие домены.

10

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Муцин-1 или MUC1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который обычно экспрессируется главным образом в клетках железистого или просветного эпителия. MUC1 образует физический барьер для смазывания и защиты и способствует передаче сигнала (Shimizu M, Yamauchi K. J Biochem. 1982;91(2):515-24). Внеклеточный домен MUC1 может выступать на расстояние до 200-500 нм от поверхности клетки и является высоко гликозилированным. Его сахарные ветви отрицательно заряжены и могут олигомеризоваться, тем самым создавая физический барьер, который защищает клетку (Nath S, Mukherjee P. Trends Mol Med. 2014;20(6):332-42).

Ген MUC1 расположен на обратной цепи хромосомы 1: 155,185,824-155,192,916 (GRCh38:CM000663.2) и имеет 29 транскриптов. MUC1 также известен под рядом различных альтернативных названий, таких как: муцин-1; ассоциированный с клеточной поверхностью; трансмембранный; PEM; PUM; EMA; H23Ag; эписиалин; раковый антиген 15-3; ADMCKD(1); CD227; MCKD (1); MCD; опухолеассоциированный эпителиальный мембранный антиген; карцинома-ассоциированный муцин; опухолеассоциированный эпителиальный муцин; опухолеассоциированный муцин. Идентификаторы гена MUC1 во внешних базах данных представляют собой: HGNC: 7508 NCBI; Entrez Gene: 4582; Ensembl: ENSG00000185499; OMIM: 158340 и UniProtKB: P15941.

30 Белок MUC1 состоит из одной полипептидной цепи, которая расщепляется после трансляции путем аутопротеолиза в домене белка спермы морского ежа, энтерокиназы и агрина (SEA) на две пептидные субъединицы, называемые MUC1-C и MUC-N, обе из которых остаются связанными посредством стабильной нековалентной связи (фигура 1; Gao T. *et al.* Biomed Pharmacother. 2020;132:110888). MUC1-C состоит из короткой 35 внеклеточной области с 58 аминокислотами, гидрофобной трансмембранной области из 28

аминокислот и внутриклеточной цитоплазматической области с 69 аминокислотами. MUC1-N расположен внеклеточно и содержит около 20 повторов аминокислотной последовательности с числом повторов от 20 до 120, обозначенных как варьирующий по числу звеньев тандемный повтор (VNTR) (HGVTSAPDTRPAPGSTAPPA). VNTR богат остатками серина и треонина, и каждый повтор содержит пять потенциальных сайтов для O-гликозилирования, что при нормальных условиях делает MUC1 высокогликозилированным с нормальным профилем O-гликозилирования (Bose M, Mukherjee P. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):659, Zhou D. *et al. Molecules*. 2018;23(6):1326).

При злокачественной трансформации MUC1 становится сверхэкспрессированным, теряет свою полярность и апикальное распределение с экспрессией как на поверхности, так и в цитоплазме эпителиальных клеток. В нормальных клетках O-гликозилирование продолжается до образования зрелых удлинённых и разветвлённых O-гликанов, в то время как в раковых клетках эти процессы нарушаются. Аберрантный MUC1 характеризуется неполным гликозилированием боковой цепи углевода, что приводит к образованию новых боковых цепей углевода, включая усечённый O-гликан, известный как антиген Tn (GalNAc α -O-серин/треонин), и его сиалилированный вариант сиалил-Tn-антиген (антиген STn), который содержит сиаловую кислоту, α -2,6-связанную с GalNAc α -O-серином/треонином (фигура 1; Gao T. *et al. Biomed Pharmacother*. 2020).

Было установлено, что экспрессия опухолеассоциированных углеводов (ТАСА) участвует в иммуномодуляции и ингибировании противораковых иммунных ответов, а экспрессия содержащих сиаловую кислоту гликанов в опухолевых клетках коррелирует с метастатическим фенотипом и плохим прогнозом у пациентов (Rodrigues Mantuano N. *et al. J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001222, Bhatia R. *et al. Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1-2):223-236, Anandkumar A, Devaraj H. *Scand J Immunol*. 2013;78(1):1-7, Baldus SE. *et al. Tumour Biol*. 1998;19(6):445-53). Антигены Tn и STn обычно экспрессируются на высоких уровнях при некоторых гистологиях опухолевых клеток, включая рак желудка (Moreira IB. *et al. Cells*. 2020;9(2):264), колоректальный рак (Ju T, *et al. Cancer Biomark*. 2014;14(1):63-81), рак поджелудочной железы (Thomas D. *et al. J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6885-6896) и рак молочной железы (Cazet A. *et al. Breast Cancer Res*. 2010;12(3):204).

Сообщалось о разработке терапевтических антител против антигенов Tn/STn. Сообщается, что гатипотузумаб (ранее известный как PankoMAb-GEX) демонстрирует специфичное связывание с раковыми клетками с высокой аффинностью, но больше не исследуется в клинических исследованиях (Danielczyk A. *et al. Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(11):1337-47). О его безопасности сообщалось в исследовании фазы I

(Fiedler W. *et al.* Eur J Cancer. 2016;63:55-63); однако гатипотузумаб не продемонстрировал положительных эффектов в исследовании фазы IIb при прогрессирующем раке яичника (OC) при применении в качестве поддерживающей терапии рецидивирующего OC в качестве монотерапии (Ledermann J. *et al.* ESMO Open. 2022 февраль;7(1):100311. Epub 2021 Dec 15). Антитело 5E5 представляет собой мышинное антитело к MUC1-Tn/STn человека, которое, как сообщается, проявляет специфичность по отношению к раковым клеткам (Sørensen AL. *et al.* Glycobiology. 2006;16(2):96-107). 5E5 использовали для получения химерного антигенного рецептора (CAR), нацеленного на антиген TnMUC. Эта конструкция CART-TnMUC1 состоит из мышиного античеловеческого scFv, полученного из моноклонального антитела 5E5, которое распознает эпитоп, содержащий гликан Tn MUC1, и оценивается в клинических исследованиях на предмет лечения рефрактерных злокачественных солидных опухолевых новообразований.

Таким образом, сохраняется потребность в новых терапевтических вмешательствах, которые избирательно нацелены на MUC1, ассоциированный с раком.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен новый фармацевтический агент для лечения заболевания человека, в частности, для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающим доменам, которые связывают пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANHGVTSA PDTRPAPG, представленную в SEQ ID NO: 249, и где остаток треонина (T) в положении 14 пептида MUC1 содержит α -GalNAc-гликозилирование или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающим доменам, которые специфично связываются с MUC1, ассоциированным с раком, где связывающие домены связываются с эпитопом, содержащим мотив VTSA N-концевого домена MUC1, и где остаток треонина (T) является α -GalNAc-гликозилированным или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающим доменам, обладающим специфичностью связывания с MUC1,

ассоциированным с раком, где связывающие домены содержат переменную область тяжелой цепи, как дополнительно определено в настоящем документе.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающему фрагменту, содержащему два связывающихся домена, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество связывающего домена или связывающего фрагмента, как описано в настоящем документе.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающему домену, связывающему фрагменту или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, для применения в терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к связывающему домену, связывающему фрагменту или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, для применения при лечении рака.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества связывающего домена, связывающего фрагмента или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества связывающего домена, связывающего фрагмента или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей переменную область тяжелой цепи, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к клетке, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную область тяжелой цепи, как определено в настоящем документе.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к клетке, продуцирующей связывающий домен или связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему контейнер, содержащий связывающий домен или связывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, и необязательно инструкции по применению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен новый фармацевтический агент для диагностики и лечения заболевания, в частности, у человека, и, в частности, для диагностики и лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены связывающие домены, которые специфично связываются с MUC1, ассоциированным с раком, но не с MUC1, экспрессируемым на нераковых клетках. В частности, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения впервые предложен род связывающих доменов, которые специфично связываются с MUC1, ассоциированным с раком, содержащим Tn- (α -GalNAc) и/или STn-гликозилирование (Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc) при определенном аминокислотном остатке или определенных аминокислотных остатках мотива VTSA, который отличается от MUC1 с нормальным гликозилированием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен связывающий домен, который связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где остаток треонина (T) в положении 14 указанного пептида, выделенный жирным шрифтом и подчеркнутый в указанной последовательности, содержит α -GalNAc-гликозилирование или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен связывающий домен, который специфично связывается с MUC-1, ассоциированным с раком, где связывающий домен связывается с эпитопом, содержащим мотив VTSA N-концевого домена MUC1, и где остаток треонина (T) является α -GalNAc-гликозилированным или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVT*SAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает Tn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVT*SAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает STn-гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит, в дополнение к Tn- или STn-гликозилированию остатка треонина в положении 14 пептида MUC1 с SEQ ID NO: 249, Tn- или STn-гликозилирование остатка

серина (S) в положении 15 указанного пептида. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность

PAPGSTAPPANGVT*S*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где *

5 обозначает Tn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVT*S*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему
10 изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVT*S*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает Tn-гликозилирование, и • обозначает STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывает пептид MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную
15 последовательность PAPGSTAPPANGVT*S*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает STn-гликозилирование, и • обозначает Tn-гликозилирование.

Tn-гликозилирование относится к присутствию группы α -GalNAc; STn-гликозилирование относится к группе Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему
20 изобретению связывается с MUC1 человека.

«Связывающий домен» относится к белковой молекуле или части белковой молекулы, которая связывается с молекулой-мишенью, что может быть определено с помощью анализов связывания, хорошо известных специалисту в данной области техники. Связывающий домен может, например, представлять собой переменную
25 область тяжелой цепи, переменную область тяжелой цепи, спаренную или связанную с переменной областью легкой цепи, такую как scFv или Fab. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению представляет собой Fab. В некоторых вариантах осуществления «Fab» означает связывающий домен, содержащий переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В
30 некоторых вариантах осуществления «Fab» означает связывающий домен, содержащий переменную область тяжелой цепи, переменную область легкой цепи, область CH1 и CL.

В некоторых вариантах осуществления связывающие домены согласно настоящему изобретению специфично связываются с MUC1, ассоциированным с раком, что означает,
35 что связывающие домены не связываются на поддающихся обнаружению уровнях с

пептидами MUC1, не имеющими aberrантных профилей гликозилирования, ассоциированных с раком, или связываются с ними только в гораздо больших концентрациях, как определено в гликопептидном массиве, в частности, гликопептидном массиве, как описано в настоящем документе. Aberrантные профили гликозилирования, ассоциированные с раком, включают Tn-гликозилирование (α -GalNAc) и STn-гликозилирование (Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения связывающие домены не связываются или по существу не связываются с пептидом MUC1, содержащим или состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 249, которая не содержит α -GalNAc-гликозилирования или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирования.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывается с эпитопом, содержащим мотив VTSA N-концевого домена MUC1. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGS*TAPPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGS*TAPPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, где * обозначает STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGST*APPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается с пептидом MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGST*APPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает Tn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается с пептидом MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность PAPGST*APPANGVTSAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVTS*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, где *

обозначает Tn- или STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPАНГVTS*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит

5 из нее, где * обозначает Tn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPАНГVTSAPDT*RPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит

10 из нее, где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность PAPGSTAPPАНГVTSAPDT*RPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит

15 из нее, где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению также связывается с пептидом MUC1, где пептид MUC1 содержит аминокислотную последовательность

20 PAPGST*APPАНГVTSAPDT*RPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает Tn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность

25 PAPGST*APPАНГVTSAPDT*RPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, где * обозначает STn-гликозилирование. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, который содержит аминокислотную последовательность

30 PAPGSTAPPАНГVT*SAPDT*RPAPG (SEQ ID NO: 249) или состоит из нее, и где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается

35 связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного

антитела IgG связывает указанный пептид с по меньшей мере приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с EC50 (в мкг/мл), составляющей по меньшей мере менее приблизительно 200, или 100, или 50, или 10, или 1 или 0,5, или составляющей приблизительно 200-0,001 или 100-0,001, или 50-0,001, или 10-0,001, или 1-0,001, или 0,5-0,001, или 200-0,05, или 100-0,05, или 50-0,05, или 10-0,05, или 1-0,05, или 0,5-0,05, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывается с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с по меньшей мере в 2 раза, или в 2-3 раза, или в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с EC50 (в мкг/мл), составляющей по меньшей мере менее 200, или 100, или 50, или 10, или 1 или 0,5, или составляющей 200-0,001 или 100-0,001, или 50-0,001, или 10-0,001, или 1-0,001, или 0,5-0,001, или 200-0,05, или 100-0,05, или 50-0,05, или 10-0,05, или 1-0,05, или 0,5-0,05, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с по меньшей мере приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве, и он имеет EC50 (в мкг/мл), составляющую по меньшей мере менее приблизительно 200, или 100, или 50, или 10, или 1 или 0,5, или составляющую приблизительно 200-0,001 или 100-0,001, или 50-0,001, или 10-0,001, или 1-0,001, или 0,5-0,001, или 200-0,05, или 100-0,05, или 50-0,05, или 10-0,05, или 1-0,05, или 0,5-0,05, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывается с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с по меньшей мере в 2 раза, или в 2-3 раза, или в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве, и он имеет EC50 (в мкг/мл), составляющую по меньшей мере менее 200, или 100, или 50, или 10, или 1 или 0,5, или составляющую 200-0,001 или 100-

0,001, или 50-0,001, или 10-0,001, или 1-0,001, или 0,5-0,001, или 200-0,05, или 100-0,05, или 50-0,05, или 10-0,05, или 1-0,05, или 0,5-0,05, в гликопептидном массиве.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с менее чем приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с EC50 (в мкг/мл), составляющей более приблизительно 200, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению не связывается или по существу не связывается с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с менее чем в 2 раза, или в 2-3 раза, или в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с EC50 (в мкг/мл), составляющей более 200, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с менее чем приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с EC50 (в мкг/мл), составляющей более приблизительно 200, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с менее чем приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве, и он имеет EC50 (в мкг/мл), составляющую более

приблизительно 200, в гликопептидном массиве. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен считается не связывающимся или по существу не связывающимся с пептидом MUC1, если он в формате двухвалентного моноспецифичного антитела IgG связывает указанный пептид с менее чем приблизительно в 2 раза, или приблизительно в 2-3 раза, или приблизительно в 3 раза более высоким сигналом связывания, чем отрицательный изотипический контроль в гликопептидном массиве, и он имеет EC50 (в мкг/мл), составляющую более 200, в гликопептидном массиве.

Для целей настоящего изобретения определение того, связывает ли связывающий домен пептид MUC1, осуществляют с использованием гликопептидного массива. Данные по связыванию связывающих доменов, предложенных в настоящем документе, получают с помощью гликопептидного массива, как описано в примере 5. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления связывание связывающего домена согласно настоящему изобретению с пептидом MUC1 или взаимодействие с эпитопом VTSA, как описано в настоящем документе, определяют в гликопептидном массиве, как описано в примере 5.

Вкратце, гликопептидный массив, как описано в примере 5, реализуют с использованием О-гликопептидов, перечисленных в таблице 2. Массив блокируют перед добавлением IgG к MUC1 и контрольных антител в диапазоне от 10 мкг/мл до 0,6 нг/мл. Массив покрывают адгезивной пленкой и встряхивают при комнатной температуре. Затем массив промывают, и наносят на массив антитела для обнаружения. Его закрывают от света и встряхивают в течение часа при комнатной температуре с последующими стадиями промывки. Массив считывают с помощью сканера для микрочипов Innopsys InnoScan 710 и подходящего программного обеспечения.

Связывающие домены или связывающие фрагменты согласно настоящему изобретению связываются с MUC1, ассоциированным с раком, что означает, что они не связываются с MUC1 с нормальным гликозилированием на неопухолевых клетках. В настоящей заявке термин «связывание с MUC1, ассоциированным с раком» относится к типичной связывающей способности связывающего домена или связывающего фрагмента с MUC1, ассоциированным с раком, присутствующим на опухолевых клетках или клеточной линии, сконструированной для экспрессии MUC1, ассоциированного с раком. Связывание связывающего домена или связывающего фрагмента с антигеном может быть оценено различными способами. Для целей настоящего изобретения определение того, связывает ли связывающий домен или связывающий фрагмент MUC1, ассоциированный с раком, осуществляют путем инкубации связывающего домена или связывающего фрагмента с клетками, экспрессирующими MUC1, ассоциированный с раком, такими как

клетки MC38 huMUC1 COSMC KO, клетки T47D huGalNAc, стабильно экспрессирующие MUC1-STn человека, и/или клетки T47D WT (дикого типа), экспрессирующие средние уровни MUC-Tn, как описано в настоящем документе. Несвязанные связывающие домены или связывающие фрагменты удаляют, а связанные связывающие домены или связывающие фрагменты обнаруживают, например, с помощью меченого антитела, которое связывается с константным доменом связанного связывающего домена или связывающего фрагмента.

Связывание с антигеном может быть выражено с точки зрения специфичности и аффинности. Специфичность определяет, какой антиген или его эпитоп специфично связывается связывающим доменом или связывающим фрагментом. Аффинность представляет собой меру силы связывания с определенным антигеном или эпитопом.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению связывается с MUC1 человека, ассоциированным с раком.

В некоторых вариантах осуществления связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую:

а) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4, соответственно;

б) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, соответственно;

в) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, соответственно;

г) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16, соответственно;

е) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно;

ф) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, соответственно;

g) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 28, соответственно;

5 h) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 32, соответственно;

i) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36, соответственно;

10 j) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 40, соответственно;

15 k) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 и SEQ ID NO: 44, соответственно;

l) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 и SEQ ID NO: 48, соответственно;

20 m) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, соответственно;

n) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 56, соответственно;

25 o) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 61, соответственно;

30 p) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 65, соответственно;

q) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 69, соответственно;

r) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 73, соответственно;

5 s) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 77, соответственно;

t) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 81, соответственно;

10 u) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 85, соответственно;

v) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 89, соответственно;

w) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 93, соответственно;

20 x) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно;

y) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 101, соответственно;

25 z) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 105, соответственно;

30 aa) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 109, соответственно;

bb) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 113, соответственно;

cc) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 117, соответственно;

5 dd) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 121, соответственно;

ee) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 125, соответственно;

10 ff) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 129, соответственно;

gg) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
15 NO: 131, SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 133, соответственно;

hh) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 137, соответственно;

ii) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
20 NO: 139, SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 141, соответственно;

jj) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
NO: 143, SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 145, соответственно;

25 kk) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 149, соответственно;

ll) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
30 NO: 151, SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 153, соответственно;

mm) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
NO: 155, SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 157, соответственно;

nn) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 161, соответственно;

5 oo) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164 и SEQ ID NO: 165, соответственно;

pp) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 и SEQ ID NO: 169, соответственно;

10 qq) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172 и SEQ ID NO: 173, соответственно;

rr) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
15 NO: 175, SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 177, соответственно;

ss) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 181, соответственно;

tt) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой
20 цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 185, соответственно;

uu) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 189, соответственно;

25 vv) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 193, соответственно;

ww) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой
30 цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196 и SEQ ID NO: 197, соответственно;

xx) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200 и SEQ ID NO: 201, соответственно;

yy) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204 и SEQ ID NO: 205, соответственно; или

5 zz) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208 и SEQ ID NO: 209, соответственно.

10 Вариабельные области тяжелой цепи MUC1-связывающего домена согласно настоящему изобретению могут содержать ограниченное количество, например, одну, две или три, неконсервативных аминокислотных замен или неограниченное количество консервативных аминокислотных замен.

15 В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению также включает варианты MUC1-связывающего домена, где каждая из HCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления только одна или две HCDR могут содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления такие варианты не содержат аминокислотных вариаций в HCDR3. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная вариация представляет собой консервативную аминокислотную замену.

20 Как правило, консервативная аминокислотная замена включает вариацию аминокислоты гомологичным аминокислотным остатком, который представляет собой остаток, имеющий схожие характеристики или свойства. В данной области техники известны гомологичные аминокислоты, а также обычные способы получения аминокислотных замен в связывающих доменах антитела без существенного влияния на связывание или функцию антитела, см., например, такие руководства, как Lehninger
25 principles of biochemistry (Nelson DL, Cox MM and Lehninger AL. New York: W.H. Freeman, 2017) или Biochemistry (Berg JM, Tymoczko JL and Stryer L. New York: W.H. Freeman, 2007), включенные в настоящий документ в полном объеме. При определении того, может ли аминокислота быть заменена консервативной аминокислотой, обычно может быть проведена оценка таких факторов, как, не ограничиваясь перечисленным, (a) структура
30 полипептидного остова в области замены, например, листовая или спиральная конформация, (b) заряд или гидрофобность молекулы в целевом сайте и/или (c) основная часть боковой цепи (цепей). Если остаток может быть заменен остатком, который имеет общие характеристики, такие как схожая боковая цепь или схожий заряд или гидрофобность, то такой остаток является предпочтительным в качестве замены.
35 Например, можно определить следующие группы: (1) неполярные: Ala (A), Gly (G), Val

(V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) незаряженные полярные: Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) кислые: Asp (D), Glu (E); и (4) основные: Lys (K), Arg (R), His (H). В качестве альтернативы, аминокислоты могут быть сгруппированы следующим образом: (1) ароматические: Phe (F), Trp (W), Tyr (Y); (2) неполярные: Leu (L), Val (V), Ile (I), Ala (A), Met (M); (3) алифатические: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I); (4) кислые: Asp (D), Glu (E); (5) основные: His (H), Lys (K), Arg (R); и (6) полярные: Gln (Q), Asn (N), Ser (S), Thr (T), Tyr (Y). В качестве альтернативы, аминокислотные остатки могут быть разделены на группы на основе общих свойств боковой цепи: (1) гидрофобные: Met (M), Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I); (2) нейтральные гидрофильные: Cys (C), Ser (S), Thr (T), Asn (N), Gln (Q); (3) кислые: Asp (D), Glu (E); (4) основные: His (H), Lys (K), Arg (R); (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly (G), Pro (P); и (6) ароматические: Trp (W), Tyr (Y), Phe (F).

Замена аминокислотного остатка другим остатком, присутствующим в той же группе, будет предпочтительной. Соответственно, консервативная аминокислотная замена может включать замену члена одного из этих классов другим членом того же класса. Как правило, вариация не приводит или по существу не приводит к потере специфичности связывания связывающего домена с его предполагаемой мишенью.

Дополнительные типы аминокислотных вариаций включают вариации, возникающие в результате соматической гипермутации и/или созревания аффинности. Варианты связывания, охватываемые настоящим изобретением, включают соматически гипермутированные переменные области тяжелой цепи или переменные области тяжелой цепи с созревшей аффинностью, которые представляют собой переменные области тяжелой цепи, полученные из тех же генных сегментов VH, что и переменные области тяжелой цепи, описанные последовательностями в настоящей заявке, причем варианты имеют аминокислотные вариации, включая неконсервативные и/или консервативные аминокислотные замены в одной, двух или всех трех HCDR. В данной области техники широко известны стандартные способы созревания аффинности связывающих доменов антител, см., например, Tabasinezhad M. *et al.* Immunol Lett. 2019;212:106-113.

Можно ли заменить аминокислотные остатки в CDR и/или каркасных областях, например, консервативным аминокислотным остатком, без потери или по существу без потери специфичности связывания, можно определить с помощью способов, хорошо известных в данной области техники. Экспериментальные примеры включают, не ограничиваясь перечисленным, например, аланиновое сканирование (Cunningham BC, Wells JA. Science. 1989;244(4908):1081-5) и глубокое мутационное сканирование (Araya

CL, Fowler DM. Trends Biotechnol. 2011;29(9):435-42). Также были разработаны вычислительные методы, которые могут спрогнозировать эффект аминокислотной вариации, такие как, например, описанные в Sruthi CK, Prakash M. PLoS One. 2020;15(1):e0227621, Choi Y. *et al.* PLoS One. 2012;7(10):e46688, и Munro D, Singh M. Bioinformatics. 2020;36(22-23):5322-9.

В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению также включает варианты MUC1-связывающего домена, которые в дополнение к вариациям в HCDR, указанным выше, содержат одну или более вариаций в каркасных областях. В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1; 5; 9; 13; 17; 21; 25; 29; 33; 37; 41; 45; 49; 53; 57; 62; 66; 70; 74; 78; 82; 86; 90; 94; 98; 102; 106; 110; 114; 118; 122; 126; 130; 134; 138; 142; 146; 150; 154; 158; 162; 166; 170; 174; 178; 182; 186; 190; 194; 198; 202; 206, или обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанным последовательностям. В некоторых вариантах осуществления вариант MUC1-связывающего домена согласно настоящему изобретению не содержит вариаций в областях CDR, но содержит одну или более вариаций в каркасных областях. Такие варианты обладают по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью последовательностям, раскрытым в настоящем документе, и, как ожидается, сохраняют специфичность связывания MUC1. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит:

- переменную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, причем указанная переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 2; аминокислотную последовательность HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 3; и аминокислотную последовательность HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 4;

- переменную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 5, причем указанная переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность HCDR1, представленную в SEQ ID NO: 6; аминокислотную последовательность HCDR2,

последовательность HCDR2, представленную в SEQ ID NO: 208; и аминокислотную последовательность HCDR3, представленную в SEQ ID NO: 209.

MUC1-связывающие домены согласно настоящему изобретению были получены с общей легкой цепью, в частности, с общей легкой цепью, обозначаемой VK1-39/JK1.

5 Связывающие домены согласно настоящему изобретению могут содержать любую подходящую легкую цепь, включая, не ограничиваясь перечисленным, общие легкие цепи, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит общую легкую цепь VK1-39/JK1 или ее вариант, имеющий ограниченное количество, например, одну, две или
10 три, неконсервативных аминокислотных замен или неограниченное количество консервативных аминокислотных замен.

В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или ее вариант.

15 В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности.

20 В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220 и SEQ ID NO: 221, соответственно. В некоторых вариантах осуществления
25 вариабельная область легкой цепи MUC1-связывающего домена согласно настоящему изобретению также включает ее варианты, где каждая из LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной замены. Аминокислотная замена представляет собой, например, консервативную аминокислотную замену.

В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно
30 настоящему изобретению также включает варианты MUC1-связывающего домена, которые в дополнение к вариациям в LCDR, указанным выше, содержат одну или более вариаций в каркасных областях. В некоторых вариантах осуществления вариант MUC1-связывающего домена согласно настоящему изобретению не содержит вариаций в областях LCDR, но содержит одну или более вариаций в каркасных областях. Такие
35 варианты обладают по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей

мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью последовательностям, раскрытым в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению содержит:

5 - вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 218, причем указанная вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность LCDR1, представленную в SEQ ID NO: 219; аминокислотную последовательность LCDR2, представленную в SEQ ID NO: 220; и аминокислотную последовательность LCDR3, представленную в SEQ ID NO: 221.

Легкая цепь или вариабельная область легкой цепи, содержащая эти LCDR и/или вариабельную область легкой цепи, может представлять собой легкую цепь, обозначаемую в данной области техники как VK1-39/JK1. Она представляет собой общую легкую цепь. Термин «общая легкая цепь» согласно настоящему изобретению относится к легкой цепи, которая способна образовывать пары с несколькими различными тяжелыми цепями, такими как, например, тяжелые цепи, имеющие различную антигенную или эпитопную специфичность связывания. Термин «общая легкая цепь» охватывает легкие цепи, которые идентичны или имеют некоторые различия в аминокислотной последовательности, при этом специфичность связывания полноразмерного антитела не изменяется. Например, в объем определения общих легких цепей, используемого в настоящем документе, может входить получение или поиск легких цепей, которые не являются идентичными, но при этом функционально эквивалентны, например, с использованием хорошо известных вариаций, которые вносят консервативные аминокислотные изменения, изменений аминокислот в областях, которые, как известно или как показано, не способствуют или только частично способствуют специфичности связывания при образовании пары с тяжелой цепью, и т. п.

Помимо общей легкой цепи, содержащей LCDR и/или вариабельную область легкой цепи, упомянутой выше, могут быть использованы другие общие легкие цепи, известные в данной области. Примеры таких общих легких цепей включают, не ограничиваясь перечисленным: VK1-39/JK5, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 229. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из

вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 229, где каждая из LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую

5 аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 229, или обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную

10 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 232, соответственно; VK3-15/JK1, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 234. В некоторых вариантах

15 осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 234, где каждая из LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах

20 осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 234, или обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 легкой цепи (LCDR1),

25 CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 236 и SEQ ID NO: 237, соответственно; VK3-20/JK1, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную

30 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 239. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 239, где каждая из LCDR может содержать не более трех,

35 двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах

осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 239, или обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В

5 некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 241 и SEQ ID NO: 242, соответственно; VL3-21/JL3, содержащую вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой

10 цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 244. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3) из вариабельной области легкой цепи, имеющей аминокислотную последовательность,

15 представленную в SEQ ID NO: 244, где каждая из LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 244, или

20 обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 246 и SEQ ID NO: 247, соответственно.

25 VK1-39 – это сокращение от гена вариабельной каппа-цепи иммуноглобулина 1-39. Этот ген также известен как вариабельная каппа-цепь иммуноглобулина 1-39; IGKV139; IGKV1-39; IgVκ1-39. Идентификаторы этого гена во внешних базах данных представляют собой: HGNC: 5740; Entrez Gene: 28930; Ensembl: ENSG00000242371. Аминокислотная последовательность для VK1-39 представлена как SEQ ID NO: 227. Она представляет

30 собой последовательность V-области. V-область может быть объединена с одной из пяти J-областей. Подходящие последовательности VJ-области обозначены как VK1-39/JK1 (SEQ ID NO: 228) и VK1-39/JK5 (SEQ ID NO: 229); альтернативные названия представляют собой: IgVκ1-39*01/IGJκ1*01 или IgVκ1-39*01/IGJκ5*01 (номенклатура согласно базе данных IMGT в сети Интернет по адресу imgt.org). Эти названия являются

35 иллюстративными и охватывают аллельные варианты генных сегментов.

VK3-15 – это сокращение от гена вариабельной каппа-цепи иммуноглобулина 3-15. Этот ген также известен как вариабельная каппа-цепь иммуноглобулина 3-15; IGKV315; IGKV3-15; IgVκ3-15. Идентификаторы этого гена во внешних базах данных представляют собой: HGNC: 5816; Entrez Gene: 28913; Ensembl: ENSG00000244437. Аминокислотная последовательность для VK3-15 представлена как SEQ ID NO: 233. Она представляет собой последовательность V-области. V-область может быть объединена с одной из пяти J-областей. Подходящая последовательность VJ-области обозначена как VK3-15/JK1 (SEQ ID NO: 234); альтернативное название - Vκ3-15*01/IGJκ1*01 (номенклатура согласно базе данных IMGT в сети Интернет по адресу imgt.org). Это название является иллюстративным и охватывает аллельные варианты генных сегментов.

VK3-20 – это сокращение от гена вариабельной каппа-цепи иммуноглобулина 3-20. Этот ген также известен как вариабельная каппа-цепь иммуноглобулина 3-20; IGKV320; IGKV3-20; IgVκ3-20. Идентификаторы этого гена во внешних базах данных представляют собой: HGNC: 5817; Entrez Gene: 28912; Ensembl: ENSG00000239951. Аминокислотная последовательность для VK3-20 представлена как SEQ ID NO: 238. Она представляет собой последовательность V-области. V-область может быть объединена с одной из пяти J-областей. Подходящая последовательность VJ-области обозначена как VK3-20/JK1 (SEQ ID NO: 239); альтернативное название - IgVκ3-20*01/IGJκ1*01 (номенклатура согласно базе данных IMGT в сети Интернет по адресу imgt.org). Это название является иллюстративным и охватывает аллельные варианты генных сегментов.

VL3-21 – это сокращение от гена вариабельной лямбда-цепи иммуноглобулина 3-21. Этот ген также известен как вариабельная лямбда-цепь иммуноглобулина 3-21; IGLV321; IGLV3-21; IgVλ3-21. Идентификаторы этого гена во внешних базах данных представляют собой: HGNC: 5905; Entrez Gene: 28796; Ensembl: ENSG00000211662.2. Аминокислотная последовательность для VL3-21 представлена как SEQ ID NO: 243. Она представляет собой последовательность V-области. V-область может быть объединена с одной из пяти J-областей. Подходящая последовательность VJ-области обозначена как VL3-21/JL3 (SEQ ID NO: 244); альтернативное название - IgVλ3-21/IGJλ3 (номенклатура согласно базе данных IMGT в сети Интернет по адресу imgt.org). Это название является иллюстративным и охватывает аллельные варианты генных сегментов.

Кроме того, может быть использована любая вариабельная область легкой цепи антитела к MUC1, доступная в данной области техники, или любая другая вариабельная область легкой цепи, которая может быть легко получена, например, из библиотеки дисплея антител, при проявлении антигенсвязывающей активности при образовании пары с MUC1-связывающим доменом согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления MUC1-связывающий домен связывающего фрагмента согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать область СН1 и СL. Может быть использован любой домен СН1, в частности, домен СН1 человека. Пример подходящего домена СН1 представлен аминокислотной последовательностью, представленной как SEQ ID NO: 223. Может быть использован любой домен СL, в частности, СL человека. Пример подходящего домена СL представлен аминокислотной последовательностью, представленной как SEQ ID NO: 226.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

10 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4, соответственно; и

15 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

20 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

25 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, соответственно; и

30 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

35 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, соответственно; и

5 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

10 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно; и

30 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, соответственно; и

10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

15 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 28, соответственно; и

25 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

30 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 32, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 40, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 и SEQ ID NO: 44, соответственно; и

5 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ
10 ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 и SEQ ID NO: 48, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

25 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой

цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 56, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 61, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 65, соответственно; и

5 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

10 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 69, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 73, соответственно; и

30 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 77, соответственно; и

10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

15 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 81, соответственно; и

25 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

30 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 85, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 89, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 93, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно; и

5
10
- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

15
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 101, соответственно; и

20
- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

25
где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30
- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 105, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой

цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 109, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 113, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 117, соответственно; и

5 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

10 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 121, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 125, соответственно; и

30 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 129, соответственно; и

10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

15 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 133, соответственно; и

25 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

30 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 137, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 141, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 145, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 149, соответственно; и

5
10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 153, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

25 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 157, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой

цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 161, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164 и SEQ ID NO: 165, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 и SEQ ID NO: 169, соответственно; и

5 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

10 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172 и SEQ ID NO: 173, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 177, соответственно; и

30 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 181, соответственно; и

10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

15 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 185, соответственно; и

25 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

30 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 189, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 193, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196 и SEQ ID NO: 197, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200 и SEQ ID NO: 201, соответственно; и

5
10 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204 и SEQ ID NO: 205, соответственно; и

20 - CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

25 где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208 и SEQ ID NO: 209, соответственно; и

- CDR1 легкой цепи (LCDR1), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, CDR2 легкой цепи (LCDR2), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 220, и CDR3 легкой

цепи (LCDR3), имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 221, и

где каждая из HCDR и/или LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной вариации, например, замены. В некоторых вариантах осуществления HCDR и/или LCDR не содержат аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или вариабельную область

тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, 10 соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, 25 соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной 35 последовательности; и

- переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или переменную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или переменную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или переменную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или переменную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или переменную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR,

соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 45, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 49, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

10 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 57, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

25 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

30 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 70, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
10 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 74, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
25 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 78, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

5 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 82, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, по

15 меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

20 меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области

25 легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 86, или вариабельную область

30 тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область

35 легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 90, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 94, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR,

соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 98, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

10 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

20 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 102, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

30 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 106, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

10 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 110, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

25 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 114, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5
10
15
20
25
30

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

15
20

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20
25
30

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 118, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

25
30

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

30
35

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

35

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 122, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
10 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 126, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
25 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 130, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

5 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 134, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

15 последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

20 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 138, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

30 последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

35

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 142, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 146, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR,

соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- 10 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 150, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и
- 15 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

20 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- 25 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 154, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и
- 30 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит
- 35 аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 158, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

10 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

20 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 162, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

25 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 166, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 170, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20
- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

30 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 174, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

5 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
10 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

15 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 178, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

20 - вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах
25 осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

30 - вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 182, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

5 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 186, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

15 последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

20 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

25 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 190, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной

30 последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

35

меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 194, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 198, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR,

соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 202, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной
10 последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной
15 последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

20 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен MUC1-связывающий домен, содержащий:

- вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 206, или вариабельную область тяжелой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по
25 меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности; и

- вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или вариабельную область легкой цепи, обладающую по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по
30 меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% идентичностью указанной последовательности. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи содержит HCDR и LCDR, соответственно, которые не содержат аминокислотных вариаций. В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области
35 легкой цепи не содержит аминокислотных вариаций.

«Процент (%) идентичности» применительно к последовательностям нуклеиновых кислот или аминокислотным последовательностям в настоящем документе определяется как процентная доля остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны остаткам в выбранной последовательности, после выравнивания последовательностей для 5 целей оптимального сравнения. Для оптимизации выравнивания двух последовательностей в любую из двух сравниваемых последовательностей могут быть введены гэпы. Такое выравнивание может быть выполнено по всей длине сравниваемых последовательностей. В качестве альтернативы, выравнивание может быть выполнено по более короткой длине, например, по приблизительно 20, приблизительно 50, 10 приблизительно 100 или более нуклеиновым кислотам/аминокислотам. Идентичность последовательностей представляет собой процентную долю идентичных совпадений между двумя последовательностями по описываемой выровненной области.

Сравнение последовательностей и определение процента идентичности последовательностей между двумя последовательностями могут быть осуществлены с 15 использованием математического алгоритма. Специалистам в данной области техники известен тот факт, что существует несколько различных компьютерных программ для выравнивания двух последовательностей и определения идентичности между двумя последовательностями (Kruskal JB. *SIAM Review*. 1983; 25(2), 201–237). Процент идентичности последовательностей между двумя аминокислотными 20 последовательностями или последовательностями нуклеиновых кислот может быть определен с использованием алгоритма Нидлмана-Вунша для выравнивания двух последовательностей. (Needleman SB, Wunsch CD. *J Mol Biol*. 1970;48(3):443-53). Алгоритм Нидлмана-Вунша был реализован в компьютерной программе NEEDLE. Для целей настоящего изобретения для определения процента идентичности аминокислотных 25 последовательностей и последовательностей нуклеиновых кислот используют программу NEEDLE из пакета EMBOSS (версия 2.8.0, Rice P. *et al.* *Trends Genet*. 2000;16(6):276-7, <http://emboss.bioinformatics.nl/>). Для белковых последовательностей для матрицы замен используют EBLOSUM62. Для последовательностей ДНК используют DNAFULL. Используемые параметры представляют собой штраф за открытие гэпа 10 и штраф за 30 продолжение гэпа 0,5.

После выравнивания программой NEEDLE, как описано выше, процент идентичности последовательностей между запрашиваемой последовательностью и последовательностью согласно изобретению рассчитывают следующим образом: Количество соответствующих положений в выравнивании, демонстрирующих 35 идентичную аминокислоту или идентичный нуклеотид в обеих последовательностях,

деленное на общую длину выравнивания после вычитания общего количества гэпов в выравнивании.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предложен связывающий фрагмент, содержащий MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит два MUC1-связывающих домена, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению состоит из двух MUC1-связывающих доменов и Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область содержит шарнирный домен, домены CH2 и CH3.

«Связывающий фрагмент» относится к белковой молекуле, содержащей связывающий домен, и включает, например, все форматы антител, доступные в данной области техники, такие как, например, полноразмерное антитело IgG, иммуноконъюгаты, диатела, BiTE, Fab-фрагменты, scFv, tandemный scFv, однодоменное антитело (такое как V_{HH} и V_H), минитела, scFab, scFv-молния, нанотела, молекулы DART, TandAb, Fab-scFv, F(ab)'₂, F(ab)'₂-scFv₂ и интратела.

В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению представляет собой моноспецифичный связывающий фрагмент, в частности, моноспецифичное антитело. Моноспецифичное антитело согласно настоящему изобретению представляет собой антитело в любом формате антитела, которое содержит один или более связывающих доменов со специфичностью к одной мишени. В некоторых вариантах осуществления моноспецифичный связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать Fc-область или ее часть. В некоторых вариантах осуществления моноспецифичный связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению представляет собой антитело IgG1.

Fc-область опосредует эффекторные функции антитела, такие как комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ), антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ). В зависимости от применения терапевтического антитела или слитого с Fc белка может потребоваться либо снизить, либо повысить эффекторную функцию.

В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению обладает эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению обладает усиленной эффекторной функцией Fc. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению проявляет антителозависимую

клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). Связывающий фрагмент, такой как антитело, может быть сконструирован для усиления активности АЗКЦ (обзор см. в Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Например, активность АЗКЦ антитела может быть улучшена, если антитело само по себе имеет низкую активность АЗКЦ, путем
5 небольшой модификации константной области антитела (Junttila TT. *et al.* Cancer Res. 2010;70(11):4481-9). Иногда также вносят изменения для улучшения хранения или получения, или для удаления С-концевых лизинов (Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). Другой способ улучшения активности АЗКЦ антитела заключается в ферментативном вмешательстве в путь гликозилирования, что приводит к снижению
10 уровня фукозы (von Horsten HH. *et al.* Glycobiology. 2010;20(12):1607-18). В качестве альтернативы или дополнительно можно использовать несколько других стратегий для достижения усиления АЗКЦ, например, включая гликоинженерию (Kyowa Hakko/Biowa, GlycArt (Roche) и Eureka Therapeutics) и мутагенез, все из которых направлены на улучшение связывания Fc с низкоаффинным активирующим Fc γ RIIIa и/или на снижение
15 связывания с низкоаффинным ингибирующим Fc γ RIIb. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению проявляет усиленную антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗКЦ). В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению является афукозилированным.

20 В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент согласно настоящему изобретению имеет более высокий сигнал связывания, чем эталонное антитело. В некоторых вариантах осуществления сигнал связывания является таким, как измерено в анализе FACS с клетками, экспрессирующими MUC1-Tn, или клетками, экспрессирующими MUC-1-STn. В некоторых вариантах осуществления клетки,
25 экспрессирующие MUC1-Tn, представляют собой клетки MCF7 или T47D, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетки, экспрессирующие MUC1-Tn, представляют собой клетки huMUC1 COSMC KO, которые могут быть получены путем стабильной трансфекции клеток MC38 посредством MUC1 человека и нокаута гена C1galt1c1 (COSMC), как описано в настоящем документе. В некоторых
30 вариантах осуществления клетки, экспрессирующие MUC1-STn, представляют собой клетки T47D huGalNAc, которые могут быть получены путем стабильной трансфекции клеток T47D плазмидой, кодирующей ST6GALNAC, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления эталонное антитело представляет собой двухвалентное моноспецифичное антитело, содержащее две тяжелые цепи, имеющие

аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 210, и две легкие цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен связывающий фрагмент, содержащий MUC1-связывающий домен согласно настоящему изобретению, где связывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из:

5 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

10 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

15 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

20 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

25 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

30 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

35 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

35 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, и переменную

- антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 202, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218; и

5 - антитела, содержащего две переменные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 206, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218;

10 или связывающий фрагмент, который конкурирует с указанным антителом за связывание с пептидом MUC1, содержащим аминокислотную последовательность PAPGSTAPPANGVT*SAPDTRPAPG (SEQ ID NO: 249) и/или PAPGSTAPPANGVT*S*APDTRPAPG (SEQ ID NO: 249), где * обозначает Tn- или STn-гликозилирование.

15 Кроме того, в настоящем документе предложены нуклеиновые кислоты, пригодные для получения MUC1-связывающего домена или связывающего фрагмента, содержащего MUC1-связывающий домен, согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления такие нуклеиновые кислоты содержат последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную область тяжелой цепи MUC1-связывающего домена, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления

20 нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область CH1 и необязательно шарнирную область, область CH2 и/или CH3. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать

25 по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную область легкой цепи и необязательно область CL. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи может представлять собой переменную область общей легкой цепи, как описано в настоящем документе.

Кроме того, в настоящем документе предложен вектор, пригодный для получения MUC1-связывающего домена или связывающего фрагмента, содержащего MUC1-связывающий домен, согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах

30 осуществления такой вектор экспрессии содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную область тяжелой цепи MUC1-связывающего домена, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления вектор согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать

35 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область CH1 и необязательно

шарнирную область, область СН2 и/или СН3. В некоторых вариантах осуществления вектор согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область легкой цепи и необязательно область СL. В некоторых вариантах осуществления

5 вариабельная область легкой цепи может представлять собой вариабельную область общей легкой цепи, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предложена клетка, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи MUC1-связывающего домена, как описано в

10 настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область СН1 и необязательно шарнирную область, область СН2 и/или СН3. В некоторых вариантах осуществления клетка согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одну

15 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область легкой цепи и необязательно область СL. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи может представлять собой вариабельную область общей легкой цепи, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения также предложена

20 клетка, продуцирующая MUC1-связывающий домен или связывающийся фрагмент, содержащий MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такая клетка может представлять собой рекомбинантную клетку, которая была трансформирована вектором согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления клетка согласно настоящему

25 изобретению содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи MUC1-связывающего домена, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка согласно настоящему изобретению дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область СН1 и необязательно шарнирную область, область СН2

30 и/или СН3. В некоторых вариантах осуществления клетка согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область легкой цепи, в частности, вариабельную область легкой цепи, как описано в настоящем документе, и необязательно область СL.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество MUC1-связывающего домена или связывающего фрагмента, содержащего MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены MUC1-связывающий домен или связывающий фрагмент, содержащий MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе, и фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения в терапии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены MUC1-связывающий домен или связывающий фрагмент, содержащий MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения при лечении рака.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества MUC1-связывающего домена или связывающего фрагмента, содержащего MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества MUC1-связывающего домена или связывающего фрагмента, содержащего MUC1-связывающий домен, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум», «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающему, такому как человек, мышь, крыса, хомяк, морская свинка, кролик, кошка, собака, обезьяна, корова, лошадь, свинья и т. п., и, в частности, к человеку, имеющему рак.

Термины «лечить», «лечение» и «осуществление лечения» в контексте настоящего документа относятся к любому типу вмешательства или процесса, осуществляемого применительно к, или введению активного агента или комбинации активных агентов субъекту с целью излечения или улучшения заболевания или его симптома, или которое вызывает положительный терапевтический ответ. В контексте настоящего документа «положительный терапевтический ответ» относится к лечению, оказывающему благоприятный эффект, например, обращение вспять, облегчение, улучшение, ингибирование или замедление симптома, осложнения, состояния или биохимических

признаков, связанных с заболеванием, а также предотвращению возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием, например, улучшению по меньшей мере одного симптома заболевания или расстройства, например, рака. Положительный эффект может принимать форму улучшения по сравнению с исходным уровнем, включая улучшение по сравнению с измерением или наблюдением, сделанным до начала терапии в соответствии со способом. Например, положительный эффект может принимать форму замедления, стабилизации, остановки или обращения вспять прогрессирования рака у субъекта на любой клинической стадии, что подтверждается уменьшением или устранением клинического или диагностического симптома заболевания или маркера рака. Эффективное лечение может, например, представлять собой уменьшение размера опухоли, уменьшение присутствия циркулирующих опухолевых клеток, уменьшение или предотвращение метастазирования опухоли, замедление или остановку роста опухоли и/или предотвращение или задержку повторного возникновения или рецидива опухоли.

Термин «терапевтическое количество» или «эффективное количество» относится к количеству агента или комбинации агентов, которое лечит заболевание, такое как рак. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое количество представляет собой количество, достаточное для отсрочки развития опухоли. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или отсрочки рецидива опухоли.

В контексте настоящего документа эффективное количество агента или композиции представляет собой такое, которое, например, может: (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, задержать, до некоторой степени замедлить и может остановить инфильтрацию раковыми клетками периферических органов; (iv) ингибировать метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвратить или отсрочить возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчить до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком.

Эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как патологическое состояние, возраст, пол и вес индивидуума, подлежащего лечению, и способность агента или комбинации агентов вызывать желаемый ответ у индивидуума, который может быть легко оценен врачом с обычной квалификацией или другим медицинским работником.

Эффективное количество может быть введено субъекту за одно или более введений.

Эффективное количество также может включать количество, при котором уравниваются любые токсические или вредные эффекты агента или комбинации агентов и благоприятные эффекты.

5 Термин «агент» относится к терапевтически активному веществу, в данном случае к связывающему домену или связывающему фрагменту согласно настоящему изобретению или к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

10 В контексте настоящего документа термин «содержать» и его спряжения используется в его неограничивающем смысле для обозначения того, что элементы, следующие за этим словом, включены, но элементы, которые конкретно не упомянуты, не исключены.

Термины в единственном числе используются в настоящем документе для обозначения одного или более указанных грамматических объектов. В качестве примера, «элемент» означает один или более элементов.

15 Упоминание в настоящем документе патентного документа или другого предмета не должно восприниматься как признание того, что этот документ или предмет был известен, или что содержащаяся в нем информация была частью известного уровня техники на дату приоритета любого из пунктов формулы изобретения.

20 Все ссылки на патенты и литературу, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

25 Следует отметить, что в настоящем описании, если не указано иное, положения аминокислот, присвоенные CDR и каркасам в вариабельной области антитела или фрагмента антитела, указаны в соответствии с нумерацией по Kabat (см. Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991)). Аминокислоты в константных областях указаны в соответствии с системой нумерации EU.

30 Учетные номера в первую очередь даются для обеспечения дополнительного метода идентификации мишени, фактическая последовательность связанного белка может варьироваться, например, из-за мутации в кодирующем гене, такой как мутации, встречающиеся при некоторых раковых заболеваниях, или тому подобного.

Антигенсвязывающий сайт связывающего домена или связывающего фрагмента согласно настоящему изобретению может связывать антиген и различные его варианты, например, экспрессируемые некоторыми антиген-положительными иммунными или опухолевыми клетками. HGNC означает Комитет по номенклатуре генов HUGO. Число после 35 аббревиатуры представляет собой учетный номер, с помощью которого информация о

гене и белке, кодируемом геном, может быть получена из базы данных HGNC. В Entrez Gene приведен учетный номер или идентификатор гена, с помощью которых информация о гене или белке, кодируемом геном, может быть получена из базы данных NCBI (Национального центра биотехнологической информации). В Ensembl приведен учетный номер, с помощью которого информация о гене или белке, кодируемом геном, может быть получена из базы данных Ensemble. Ensembl – это совместный проект EMBL-EBI и Wellcome Trust Sanger Institute по разработке программного комплекса, который осуществляет и поддерживает автоматическую аннотацию выбранных эукариотических геномов.

10 Когда в настоящем документе делается ссылка на ген или белок, эта ссылка предпочтительно относится к человеческой форме указанного гена или белка. Когда в настоящем документе делается ссылка на ген или белок, ссылка делается как на природный ген или белок, так и на вариантыные формы этого гена или белка, которые могут быть обнаружены при опухолях, раковых заболеваниях и т. п., или которые могут
15 быть обнаружены при опухолях, раковых заболеваниях и т. п. человека.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

20 Следующие способы наименования используются в настоящем документе следующим образом. На фигурах эталонные двухвалентные моноспецифичные антитела указаны в формате SEQ ID NO: A/B, где SEQ ID NO: A относится к тяжелой цепи обоих связывающих доменов, а SEQ ID NO: B относится к легкой цепи обоих связывающих доменов. Двухвалентные моноспецифичные IgG к MUC1 согласно настоящему
25 изобретению, приведенные в качестве примера в настоящем документе, содержат легкую цепь с SEQ ID NO: 217 и область CH1, шарнирную область, область CH2 и CH3 с SEQ ID NO: 223, 222, 224 и 225, соответственно, и указаны в формате SEQ ID NO: А, который относится к вариабельной области тяжелой цепи обоих связывающих доменов.

30 **Фигура 1** – Схематическое представление структуры MUC1. А) Структура нормального MUC1; В) Структура аберрантного MUC1 (адаптировано из фигуры 1 в Gao T. *et al.* Biomed Pharmacother. 2020). Эпитопы MUC1, ассоциированные с раком (CA), включают находящийся на поверхности коровый пептид, MUC1-Tn и MUC1-sTn.

35 **Фигура 2** – Данные FACS, свидетельствующие о специфичности и относительной аффинности IgG к MUC1 в отношении клеток MCF7 (графики А; С; Е; G; I; К; М; и О) по

сравнению с клетками MCF10A (графики В; D; F; H; J; L; N; и P). IgG к MUC1 включают кор-связывающие (СВ), Tn-связывающие (TnB) и (S)Tn-связывающие (SEQ ID NO:) молекулы. Антитело отрицательного контроля представляет собой SEQ ID NO: 216/217; антитело положительного контроля представляет собой SEQ ID NO: 210/211 (А-Р) и SEQ ID NO: 212/213 (О-Р). Ось X: концентрация IgG в мкг/мл; ось Y: медианный сигнал PE $\times 10^4$.

Фигура 3 – График зависимости аффинности к MUC1-Tn от аффинности к MUC1-STn MUC1-(S)Tn-связывающих молекул.

Ось X: аффинность IgG к MUC1-STn, измеренная в ELISA, выраженная в AUC, нормированной к аналогу эталонного антитела 5E5 и изотипическому контролю. Ось Y: показана аффинность Fab к MUC1-Tn, измеренная в ELISA, выраженная в AUC, нормированной к аналогу эталонного антитела 5E5 и изотипическому контролю. Квадраты в круге представляют собой антитела, которые представляют собой две группы антител на основе очень схожей HCDR1: 1) SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 78; 2) SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 178.

Фигура 4 – Данные гликопептидного массива, демонстрирующие значения EC50 (мкг/мл) связывания IgG к MUC1 с гликопептидами T1-T12 и S1-S12 MUC1-Tn. Никакие значения не указывают на то, что связывание не поддавалось обнаружению.

Фигура 5 – Данные FACS, свидетельствующие об аффинности IgG к MUC1 в отношении клеток T47D huGalNAc, экспрессирующих MUC1-STn (графики А-D), и клеток T47D, экспрессирующих MUC1-Tn (графики Е-Н). Антитело отрицательного контроля представляет собой SEQ ID NO: 216/217; антитело положительного контроля представляет собой SEQ ID NO: 210/211 (А-Н) и SEQ ID NO: 212/213 (D; Н). Ось X: концентрация IgG в мкг/мл; ось Y: медианная флуоресценция $\times 10^4$.

Фигура 6 – Данные FACS, свидетельствующие об аффинности IgG к MUC1 в отношении клеток MC38 huMUC1 COSMC KO (графики А; С; D; F; G; I; и J) по сравнению с клетками MC38 huMUC1 (графики В; Е; H; и К). Антитело отрицательного контроля представляет собой SEQ ID NO: 216/217; антитело положительного контроля представляет собой SEQ ID NO: 210/211 (А-К) и SEQ ID NO: 212/213 (J-K). Ось X: концентрация IgG в мкг/мл; ось Y: медианная флуоресценция $\times 10^4$.

ПРИМЕРЫ

В примерах, которые используются для иллюстрации настоящего изобретения, но никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения, MUC1-связывающие домены согласно настоящему изобретению охарактеризованы в формате IgG, где каждый MUC1-связывающий домен содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, и константную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 226, а также в формате Fab. В примерах, которые используются для иллюстрации настоящего изобретения, но никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения, если не указано иное, IgG к MUC1 подвергали скринингу в формате IgG1, содержащем CH1, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 223, CH2, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 224, и CH3, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 225.

Эталонные антитела и контрольные антитела, использованные в примерах, включают:

- Эталонное антитело 5E5, которое представляет собой аналог двухвалентного моноспецифичного гуманизированного антитела 5E5 и содержит две тяжелые цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 210, и две легкие цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 211. Гуманизированное 5E5 связывается с эпитопом MUC1-(s)Tn (GS*T*A).

- Эталонное антитело панкомаб, которое представляет собой аналог двухвалентного моноспецифичного антитела панкомаб и содержит две тяжелые цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 212, и две легкие цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 213. Панкомаб связывается с эпитопом MUC1-(s)Tn (PDT*RP).

- Эталонное антитело HT186-D11, которое представляет собой аналог двухвалентного моноспецифичного антитела HT186-D11 и содержит две тяжелые цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 214, и две легкие цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 215. HT186-D11 связывается с эпитопом кора MUC1 (RPAP).

- Двухвалентное моноспецифичное контрольное антитело к STn, клон 3F1 (SBH Sciences, кат. № SBH-ASTn), которое связывается с STn.

- Двухвалентное моноспецифичное антитело к Tn, клон 5F4 (SBH Sciences, кат. № SBH-Tn), которое связывается с Tn.

- Двухвалентное моноспецифичное контрольное антитело VU4H5 (BioKE, кат. № 4538S), которое связывается с эпитопом кора MUC1 (APDTRPAP).

5 - Двухвалентный моноспецифичной изотипический контрольный IgG, содержащий две тяжелые цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 216, и две легкие цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 217.

10 ПРИМЕР 1 – Получение Fab к MUC1

Связывающие домены и антитела, содержащие переменные области тяжелой цепи, связывающие MUC-1, ассоциированный с раком, получали путем иммунизации трансгенных мышей, содержащих общую легкую цепь IGKV1-39 (мыши MeMo®).

15 Использовали несколько методов иммунизации, включая иммунизацию КНЛ-конъюгированными пептидами MUC1₄₀Tn₈ человека или MUC1₄₀Tn₁₀ человека и клетками, сверхэкспрессирующими MUC1-(S)Tn человека. Библиотеки фагового дисплея генерировали и подвергали скринингу в ELISA и FACS с использованием пептидов MUC1 и линий клеток для идентификации Fab, которые связывают MUC1-Tn и/или MUC1-STn
20 (MUC1-(S)Tn). Затем связывающие молекулы повторно клонировали в формат IgG для дальнейшего определения характеристик. Последовательности связывающих доменов в данном примере, после их описания и секвенирования с помощью методик, предложенных в настоящем документе, могут быть затем получены любым способом, известным в данной области техники.

25

ПРИМЕР 2 – Специфичность и относительная аффинность к MUC1-(S)Tn, измеренные с использованием ELISA

30 Панель IgG к MUC1 подвергали скринингу в ELISA для характеристики их специфичности связывания и относительной аффинности к различным пептидам MUC1. Имитационный пептид и только вторичное антитело включали в качестве отрицательных контролей для анализа. Изотипическое контрольное антитело и аналог эталонного антитела 5E5 включали в качестве отрицательного и положительного контрольных антител, соответственно.

Биотинилированные пептиды MUC1 и контрольные пептиды захватывали в концентрациях, указанных в таблице 1, на планшете Maxisorp, покрытом нейтравидином (ThermoFisher Scientific, кат. № 31000), и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Антитела IgG к MUC1 и контрольные антитела разводили в 5 блокирующем буфере, добавляли при 10, 1, 0,1 и 0,01 мкг/мл и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем образцы инкубировали с разведенными HRP-конъюгированными вторичными антителами (Bethyl Laboratories, A80-104P, 1: 2000), в течение одного часа при комнатной температуре. Проводили три стадии промывки с помощью PBST после каждой стадии инкубации. 1 М H₂SO₄ использовали для остановки 10 реакции, а раствор субстрата пероксидазы ТМВ (BD Biosciences, кат. № 555214) использовали для проявления сигнала. Планшеты анализировали при A₄₅₀ с использованием устройства для считывания микропланшетов.

Пептид MUC1	Последовательность и модификация (s)Tn	Модификация	Конц. захвата (мкг/мл)
MUC140	PAPGSTAPPANGVTSAPDTRPAPGSTAPPANGVTSAPDTR	Отсутствует	2
MUC140-Tn10	PAPGS*T*APPANGVT*S*APDT*R PAPGS*T*APPANGVT*S*APDT*R	Tn	2
Muc140-sTn10	PAPGS*T*APPANGVT*S*APDT*R PAPGS*T*APPANGVT*S*APDT*R	sTn	10
Имитационный пептид	Последовательность, отличная от MUC1	Отсутствует	2

Таблица 1. Пептиды, использованные в ELISA.

15 Анализ выявил много антител в панели IgG к MUC1, которые связывают MUC1₄₀Tn₁₀, но не имитационный пептид (данные не показаны). Специфичность связывания антител к MUC1-(S)Tn делили на три группы: 1) молекулы, связывающие коровый пептид MUC1 (связывание с MUC1₄₀ и MUC1₄₀Tn₁₀ и MUC1₄₀STn₁₀); 2) MUC1-Tn-связывающие молекулы (связывание с MUC1₄₀Tn₁₀, но не с MUC1₄₀STn₁₀); и 3) MUC1-(S)Tn-связывающие молекулы (связывание с MUC1₄₀Tn₁₀ и MUC1₄₀STn₁₀).

ПРИМЕР 3 – Специфичность и относительная аффинность к MUC1-(S)Tn, измеренные с помощью FACS

25 Панель IgG к MUC1 подвергали скринингу на клетках MCF7, которые экспрессируют MUC1-Tn, ассоциированный с раком, и на клетках MCF10A, которые экспрессируют MUC1 дикого типа. Аналог эталонного антитела панкомаба был включен в

качестве контроля относительной экспрессии MUC1 на различных линиях клеток. Клетки 293FF (MUC1-отрицательные) включали в качестве отрицательного контроля для анализа. Изотипическое контрольное антитело и аналог эталонного антитела 5E5 включали в качестве отрицательного и положительного контрольных антител, соответственно. Панель IgG к MUC1 и контрольные антитела титровали с использованием 8-ступенчатого 4-кратного последовательного разведения, начиная с 10 мкг/мл. Связывание с клетками 293FF тестировали при 10 мкг/мл.

Клетки MCF7 (DSMZ, ACC115), клетки MCF10A (ATCC, кат. № CRL-10317) или клетки 293FF (Invitrogen, p/n51-0029) инкубировали с MUC1 и контрольными антителами, разведенными в буфере FACS (PBS + 0,5% BSA + 2 мМ ЭДТА), на льду в течение 30 минут, после чего проводили две стадии промывки ледяным буфером FACS и окрашивали антителом к IgG-PE человека (Invitrogen, №H10104) в соотношении 1:100. Связывание измеряли с использованием iQue Screener PLUS. Анализ проводили с использованием программного обеспечения IntelliCyt ForeCyt[®]. Среднее значение интенсивности флуоресценции (MFI) каждого антитела к MUC1 наносили на график в зависимости от концентрации IgG, и рассчитывали площадь под кривой (AUC) на основе нормирования с использованием изотипического антитела и аналога эталонного антитела 5E5 в качестве отрицательного и положительного контрольных антител, соответственно.

Результаты показаны на фигуре 2. Положительные и отрицательные контрольные антитела демонстрировали связывание с клетками MCF7, MCF10A и 293FF, как и ожидалось. Молекулы, связывающие коровий пептид MUC1 (CB), связываются как с клетками MCF7, так и с клетками MCF10A, и некоторые из них показали низкое связывание с клетками 293FF. MUC1-(S)Tn-связывающие молекулы (SEQ ID NO:) специфично связываются с клетками MCF7, но не с клетками MCF10A. MUC1-Tn-связывающие молекулы (TnB) специфично связываются с клетками MCF7, но не с клетками MCF10A; однако с более низкой аффинностью по сравнению с MUC1-(S)Tn-связывающими молекулами. Аффинность MUC1-(S)Tn-связывающих молекул в отношении клеток MCF7 варьирует, при этом многие антитела демонстрируют более высокий сигнал связывания, чем аналог эталонного антитела 5E5.

ПРИМЕР 4 – Аффинность панели Fab к MUC1 в отношении MUC1₄₀Tn₁₀ и MUC1₄₀STn₁₀, измеренная с помощью ELISA

Панель IgG к MUC1-(S)Tn подвергали расщеплению GingisKHAN с получением Fab (>99% мономерных). Биотинилированные MUC1₄₀Tn₁₀ и MUC1₄₀STn₁₀ захватывали на

планшете, покрытом нейтравидином, в концентрации 2 мкг/мл. Fab-фрагменты аналога эталонного антитела 5E5 включали в качестве положительного контрольного антитела, а Fab-фрагменты изотипического контрольного антитела включали в качестве отрицательного контрольного антитела.

5 Панель Fab к MUC1-(S)Tn и контрольные Fab последовательно разводили с использованием 8-ступенчатого 10-кратного последовательного разведения, начиная с 10 мкг/мл, и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре с последующей инкубацией с разведенными HRP-конъюгированными вторичными антителами (Vecton Dickinson, кат. № 555788), в течение одного часа при комнатной

10 температуре. Проводили три стадии промывки с помощью PBST после каждой стадии инкубации. 1 M H₂SO₄ использовали для остановки реакции, а раствор субстрата пероксидазы TMB (BD Biosciences, кат. № 555214) использовали для проявления сигнала. Планшеты анализировали при A₄₅₀ с использованием устройства для считывания микропланшетов.

15 Аффинность Fab к MUC1-(S)Tn в отношении MUC1₄₀Tn₁₀ и MUC1₄₀STn₁₀ аналогична аффинности IgG (данные не показаны). Была выявлена общая корреляция аффинности в отношении пептида MUC1-Tn и пептида MUC1-STn (см. фигуру 3). Ряд клонов демонстрирует высокую аффинность в отношении MUC1-Tn и MUC1-STn. В этой

20 группе многие из Fab, которые демонстрируют самую высокую аффинность связывания с MUC1-Tn и MUC1-STn, имеют одну и ту же последовательность HCDR1 (обведенную на фигуре 3).

ПРИМЕР 5 – Гликопептидный массив

25 Панель IgG к MUC1 подвергали скринингу в гликопептидном массиве для определения их связывания с O-гликопептидами, перечисленными в таблице 2. В качестве отрицательного контроля для анализа был включен буфер печати. Положительные контрольные образцы для анализа представляли собой IgG человека и IgG мыши. Контрольные антитела включали: аналог эталонного антитела 5E5, аналог эталонного

30 антитела VU4H5, 5F4 и 3F1. MUC1 и контрольные антитела тестировали при 8-ступенчатом 4-кратном последовательном разведении, начиная с 10 мкг/мл.

Анализ O-гликанового массива проводили в соответствии с инструкциями, приведенными в руководстве (Z Biotech, LLC). Массив блокировали в течение 30 минут с использованием буфера для блокирования гликанового массива (GAAB, Z Biotech, арт.

35 №10106). Затем его промывали 3 раза с использованием буфера для анализа гликанового

массива на основе TBS-T (GAAB, Z Biotech арт. №10107). IgG к MUC1 и контрольные антитела разводили в GAAB в диапазоне от 10 мкг/мл до 0,6 нг/мл, а затем наносили непосредственно на массив. Массив покрывали адгезивной пленкой и встряхивали при 80 об/мин в течение 1 часа при комнатной температуре. Далее массив снова промывали 3
 5 раза с помощью GAAB. Антитела для обнаружения, Су3-конъюгированные античеловеческие IgG и Су3-конъюгированные антимышинные IgG разводили в GAAB и наносили на массив. Его закрывали от света и встряхивали при 80 об/мин в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем промывали 3 раза GAAB и 2 раза водой MilliQ. Массив считывали с помощью сканера для микрочипов Innopsys InnoScan 710 Microarray
 10 Scanner с лазером высокой мощности при 1 PMT. Использовали программное обеспечение для обнаружения каждого пятна на массиве и расчета интенсивности относительных единиц флуоресценции (RFU) для каждого пятна. Фоновое значение RFU вычитали из значения RFU каждого пятна. Определяли медиану пятен каждого гликана и наносили на график в приведенном отчете.

15 *Таблица 2. O-гликопептиды, использованные в гликопептидном массиве.*

ID	ID	Структуры
Tn-MUC1	T1	PAPGSTAPPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	T2	PAPGS(α -GalNAc)TAPPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	T3	PAPGS(α -GalNAc)APPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	T4	PAPGSTAPPANGVGT(α -GalNAc)SAPDTRPAPG-OH
	T5	PAPGSTAPPANGVTS(α -GalNAc)APDTRPAPG-OH
	T6	PAPGSTAPPANGVTSAPDT(α -GalNAc)RPAPG-OH
	T7	PAPGS(α -GalNAc)T(α -GalNAc)APPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	T8	PAPGS(α -GalNAc)APPANGVTSAPDT(α -GalNAc)RPAPG-OH
	T9	PAPGSTAPPANGVGT(α -GalNAc)S(α -GalNAc)APDTRPAPG-OH
	T10	PAPGS(α -GalNAc)T(α -GalNAc)APPANGVTSAPDT(α -GalNAc)RPAPG-OH
	T11	PAPGSTAPPANGVGT(α -GalNAc)SAPDT(α -GalNAc)RPAPG-OH
	T12	HYTNPSQDVTVPCPVSTPPTPS(α -GalNAc)PSTPPTPSPSCCHPR-NH2
STn-MUC1	S1	PAPGSTAPPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	S2	PAPGS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)TAPPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	S3	PAPGS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	S4	PAPGSTAPPANGVGT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)SAPDTRPAPG-OH
	S5	PAPGSTAPPANGVTS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APDTRPAPG-OH
	S6	PAPGSTAPPANGVTSAPDT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)RPAPG-OH
	S7	PAPGS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)T(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APPANGVTSAPDTRPAPG-OH
	S8	PAPGS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APPANGVTSAPDT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)RPAPG-OH
	S9	PAPGSTAPPANGVGT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)S(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APDTRPAPG-OH
	S10	PAPGS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)T(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)APPANGVTSAPDT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)RPAPG-OH
	S11	PAPGSTAPPANGVGT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)SAPDT(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)RPAPG-OH
	S12	HYTNPSQDVTVPCPVSTPPTPS(Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc)PSTPPTPSPSCCHPR-NH2
Фрагменты MUC1	O1	GalNAc α -Ser
	O2	GalNAc α -Thr
	O3	Neu5Ac α 2-6GalNAc α -Ser
	O4	Neu5Ac α 2-6GalNAc α -Thr
	O49	H2N-APGST(α -GalNAc)APP-NH2
O50	H2N-TSAPDT(α -GalNAc)RPAP-NH2	

Все контрольные антитела связывались с их описанными эпитопами. Результаты IgG к MUC1 показаны на фигуре 4. IgG к MUC1, ранее идентифицированные как MUC1-

(S)Tn-связывающие молекулы, продемонстрировали сильное связывание с пептидами T4, T9, T11, S4, S9 и S11. Все эти пептиды содержат модификацию остатка треонина в мотиве VTSA: либо Tn-модификацию (α -GalNAc-гликозилирование), либо STn-модификацию (Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование). Ни один из других пептидов не содержит модификацию в этом положении, и MUC1-(S)Tn-связывающие молекулы не связываются с этими пептидами, за исключением пептида T8. MUC1-(S)Tn-связывающие молекулы также связывают пептиды, когда в дополнение к (S)Tn-модификации остатка треонина в мотиве VTSA пептид содержит Tn- или STn-модификацию остатка серина в мотиве VTSA (T9, S9) или Tn- или STn-модификацию остатка треонина в мотиве PDTR (T11, S11).

IgG к MUC1, ранее идентифицированные как MUC1-Tn-связывающие молекулы, продемонстрировали сильное связывание с пептидами T2, T7 и T10. Все эти пептиды содержат Tn-модификацию (α -GalNAc-гликозилирование) остатка серина в мотиве GSTA. Ни один из других пептидов не содержит модификацию в этом положении, и MUC1-(S)Tn-связывающие молекулы не связываются с этими пептидами. MUC1-Tn-связывающие молекулы также связывают пептиды, когда в дополнение к Tn-модификации остатка серина в мотиве GSTA пептид содержит Tn-модификацию остатка треонина в мотиве GSTA (T7) или Tn-модификацию остатка треонина в мотиве GSTA и Tn-модификацию остатка треонина в мотиве PDTR (T10).

ПРИМЕР 6 – Аффинность IgG к MUC1 в отношении клеток T47D huGalNAc

IgG к MUC1 подвергали скринингу на связывание с клетками T47D huGalNAc, стабильно экспрессирующими MUC1-STn человека, и клетками T47D WT, экспрессирующими средние уровни MUC-Tn. Изотипическое контрольное антитело включали в качестве отрицательного контрольного антитела, а аналог эталонного антитела 5E5 включали в качестве положительного контрольного антитела. Аналог эталонного антитела панкомаба был включен в качестве контроля относительной экспрессии MUC1 на различных линиях клеток. Дополнительные контрольные антитела включали 3F1 и 5F4. MUC1, изотипический контроль, аналог 5E5 и аналог антитела панкомаб титровали с использованием 8-ступенчатого 4-кратного последовательного разведения, начиная с 10 мкг/мл; 3F1 и 5F4 использовали при 10 мкг/мл.

Клетки T47D (Sigma-Aldrich, кат. 85102201-1VL) и клетки T47D huGalNAc (полученные путем стабильной трансфекции клеток T47D плазмидой, кодирующей ST6GALNAC1 (учетный № Q9NSC7; Uniprot)) инкубировали с IgG к MUC1 и контрольными антителами, разведенными в буфере FACS (PBS + 0,5% BSA + 2 мМ ЭДТА),

в течение 30 минут на льду с последующими двумя стадиями промывки ледяным буфером FACS и окрашиванием античеловеческим IgG-PE (Invitrogen, кат. № H10104) в соотношении 1:100 (для образцов MUC1, изотипического контроля, аналога 5E5 и аналога антитела панкомаб) или антимышиным IgG-PE (Invitrogen, кат. № M30004-4) в соотношении 1:400 (для образцов антител 3F1 и 5F4). Связывание измеряли с использованием iQue Screener PLUS. Анализ проводили с использованием программного обеспечения IntelliCyt ForeCyt[®]. Значение MFI каждого антитела к MUC1 наносили на график в зависимости от концентрации IgG, и рассчитывали площадь под кривой (AUC) на основе нормирования с использованием изотипического контрольного антитела и аналога эталонного антитела 5E5 в качестве отрицательного и положительного контрольных антител, соответственно.

Результаты показаны на фигуре 5. Панель MUC1 (S)Tn-связывающих молекул демонстрирует разнообразную аффинность связывания с клетками T47D huGalNAc. Ряд антител демонстрирует более высокое максимальное связывание, чем аналог эталонного антитела 5E5. Аффинность к клеткам T47D huGalNAc хорошо коррелирует с аффинностью к пептиду MUC1-STn.

Панель MUC1-(S)Tn-связывающих молекул демонстрирует разнообразную аффинность связывания с клетками T47D WT. Большинство антител демонстрируют более высокое максимальное связывание, чем аналог эталонного антитела 5E5, что соответствует данным, полученным с клетками MCF7. Аффинность к клеткам T47D WT дополнительно хорошо коррелирует с аффинностью к пептиду MUC1₄₀Tn₁₀.

ПРИМЕР 7 – Аффинность IgG к MUC1 в отношении клеток MC38

IgG к MUC1 подвергали скринингу на связывание с клетками MC38 huMUC1 COSMC KO, которые экспрессируют MUC1-Tn человека, клетками MC38 huMUC1, которые экспрессируют нормальную гликоформу MUC1 человека, и клетками MC38 WT, которые не экспрессируют MUC1 человека. Изотипическое контрольное антитело включали в качестве отрицательного контрольного антитела, а аналог эталонного антитела 5E5 включали в качестве положительного контрольного антитела. Аналог эталонного антитела панкомаба был включен в качестве контроля относительной экспрессии MUC1 на различных линиях клеток. Дополнительные контрольные антитела включали 3F1 и 5F4. IgG к MUC1, изотипический контроль, аналог 5E5 и аналог панкомаба титровали с использованием 8-ступенчатого 4-кратного последовательного разведения, начиная с 10 мкг/мл; 3F1 и 5F4 использовали при 10 мкг/мл.

Клетки MC38 huMUC1 COSMC KO получали путем стабильной трансфекции клеток MC38 huMUC1 (учетный № CVCL_5138; Uniprot) посредством MUC1 человека и нокаутом гена COSMC мыши (C1galt1c1) (учетный № ENSMUST00000058265.7; Ensemble). Клетки инкубировали с IgG к MUC1 или контрольными антителами, разведенными в буфере FACS (PBS + 0,5% BSA + 2 мМ ЭДТА), в течение 30 минут на льду с последующими двумя стадиями промывки ледяным буфером FACS и окрашиванием вторичными антителами: античеловеческим IgG-PE (Invitrogen, кат. № H10104) в соотношении 1:100 (для образцов MUC1, изотипического контроля, аналога 5E5 и аналога антитела панкомаб) или антимышиным IgG-PE (Invitrogen, кат. № M30004-4) в соотношении 1:400 (для образцов антител 3F1 и 5F4). Связывание измеряли с использованием iQue Screener PLUS. Анализ проводили с использованием программного обеспечения IntelliCyt ForeCyt[®]. Значение MFI каждого клона huMUC1-(S)Tn наносили на график в зависимости от концентрации IgG, и рассчитывали площадь под кривой (AUC) на основе нормирования с использованием изотипического контрольного антитела и аналога эталонного антитела 5E5 в качестве отрицательного и положительного контрольных антител, соответственно.

Результаты показаны на фигуре 6. Положительные и отрицательные контрольные антитела вели себя, как и ожидалось, на клетках MC38 huMUC1 COSMC KO, клетках MC38 huMUC1 и клетках MC38 WT. Ни одно из антител к MUC1 не связывается с клетками MC38 WT, за исключением антитела, содержащего переменную область тяжелой цепи, имеющую последовательность SEQ ID NO: 178. Это антитело, однако, не связывалось с CALR WT-отрицательным контрольным пептидом или клетками 293FF WT. Панель MUC1-(S)Tn-связывающих молекул демонстрирует высокий сигнал связывания с клетками MC38 huMUC1 COSMC KO. Панель MUC1-(S)Tn-связывающих молекул демонстрирует очень низкий сигнал связывания с клетками MC38 huMUC1, что указывает на специфичность к MUC1-(S)Tn.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO: 1 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVESGAEVKKPGASVRLSCKASGYFSFIHYLHYVRQAPGGLEWMGVINPFDGSTDYAQKFHGRVT

5 LTRDTSASTVFMELSSLGSEDTAVYFCTRDNMIGYVLFDYWGLGTLVTVSS

SEQ ID NO: 2 – CDR1 тяжелой цепи

HYLH

10 SEQ ID NO: 3 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTDYAQKFHG

SEQ ID NO: 4 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFDY

15

SEQ ID NO: 5 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTRYIQWVRQAPGGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFQGRV

TVTRDTSTFTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDYMRGYVIFDYWGQGTTLVTVSS

20 SEQ ID NO: 6 – CDR1 тяжелой цепи

RYYIQ

SEQ ID NO: 7 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQKFQG

25

SEQ ID NO: 8 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGYVIFDY

SEQ ID NO: 9 – Варибельная область тяжелой цепи

30 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRHYIQWVRQAPGGLEWMGTINPYDGSTHYAQKFQGRV

TLTRDTSTTTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDYMIGYVVFDDYWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO: 10 – CDR1 тяжелой цепи

RHYIQ

35

SEQ ID NO: 11 – CDR2 тяжелой цепи

TINPYDGSTHYAQKFQG

SEQ ID NO: 12 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVFDDY

40

SEQ ID NO: 13 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYFTFTNYIYQWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFQGRV
TLTRDTSTTTVYMELSSLRSDDTAVYYCARDYMIGYVVFDDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 14 – CDR1 тяжелой цепи

5 NYIIQ

SEQ ID NO: 15 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQKFQG

10 SEQ ID NO: 16 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVFDDY

SEQ ID NO: 17 – Варибельная область тяжелой цепи

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYPFINYIYQWVRQAPGQGLEWMGVVNPYDGSTNYAQKFQGRV
SITRDASTSTVFMELNSLRSEDTAVYYCARDSLGHVIFDFWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 18 – CDR1 тяжелой цепи

NYIIQ

20 SEQ ID NO: 19 – CDR2 тяжелой цепи

VVNPYDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 20 – CDR3 тяжелой цепи

DSLGHVIFDF

25

SEQ ID NO: 21 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVRKPGASVKFSCASGYSFTHYVHWVRQAPGQGLEWMGVINPFDSSTNYARKFQGRVT
MTRDTSTTTVYMDLSSLRSEDTAVYFCARDAMEGDSYFDYWGQGTLVTVSS

30 SEQ ID NO: 22 – CDR1 тяжелой цепи

HYVH

SEQ ID NO: 23 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDSSTNYARKFQG

35

SEQ ID NO: 24 – CDR3 тяжелой цепи

DAMEGDSYFDY

SEQ ID NO: 25 – Варибельная область тяжелой цепи

40 QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFARYVHWVRQAPGQGLEWMGLINPYGGATNYAQNFQGRV
TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAMGGDSYFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 26 – CDR1 тяжелой цепи

RYYVH

SEQ ID NO: 27 – CDR2 тяжелой цепи

5 LINPYGGATNYAQNFGG

SEQ ID NO: 28 – CDR3 тяжелой цепи

DAMGGDSYFDY

10 SEQ ID NO: 29 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFHYIHWVVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQDRVT
VTRDTSTSTVFMDLSSLRSEDTAVYYCARDNMIGYVLFDDWGQGLTIVTSS

SEQ ID NO: 30 – CDR1 тяжелой цепи

15 HYYIH

SEQ ID NO: 31 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQKFQD

20 SEQ ID NO: 32 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFDD

SEQ ID NO: 33 – Варибельная область тяжелой цепи

25 QVQL VQSGAEVKKPGASVRVSCASGYPFINYIQWVVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQDRVT
VTRDTSTSTVFMDLSSLRSEDTAVYYCARDNMIGYVLLDYWGQGLTIVTSS

SEQ ID NO: 34 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

SEQ ID NO: 35 – CDR2 тяжелой цепи

30 VINPFDGSTNYAQKFQD

SEQ ID NO: 36 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLLDY

35 SEQ ID NO: 37 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQL VQSGAEVKKPGASVTVSCKTSGYTFTSYIHWLRQAPGQGLEWMGVINPFGGATNYAQKFQGRVT
MTRDTSTITVYMESSLRSEDTAVYYCARDAMGGDSHFDHWGRGTLIVTSS

SEQ ID NO: 38 – CDR1 тяжелой цепи

40 SYYIH

SEQ ID NO: 39 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFGGATNYAQKFQG

SEQ ID NO: 40 – CDR3 тяжелой цепи

5 DAMGGDSHFDH

SEQ ID NO: 41 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKEPGASMTLSCKTSGYTFISNYIHWLRQAPGQGLEWLGVINPFGGATNYAQKFQGRVTM
TRDTSTITVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAMGGDSHFDYWGQGTLVTVSS

10

SEQ ID NO: 42 – CDR1 тяжелой цепи

SNYIH

SEQ ID NO: 43 – CDR2 тяжелой цепи

15 VINPFGGATNYAQKFQG

SEQ ID NO: 44 – CDR3 тяжелой цепи

DAMGGDSHFDY

20 SEQ ID NO: 45 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVESGTEVKKPGASVKVSKKASGYSFIHYIHWVRQAPGRGLEWVMGVINPFDGSTNSAQNFQGRVTV
TRDTSTSTVFMDLSSLRSEDTAVYYCARDNMLGYVLFDPHWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 46 – CDR1 тяжелой цепи

НYYIH

SEQ ID NO: 47 – CDR2 тяжелой цепи

5 VINPFDGSTNSAQNFQG

SEQ ID NO: 48 – CDR3 тяжелой цепи

DNMLGYVLFDH

10 SEQ ID NO: 49 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYLHWVRQAPGGLEWMGVINPYGGATNYAQKFQGRV
TLTRDTSTSTVYMELNSLRSEDTAVYFCARDAMEGNSYFDHWGPGTLVTVSS

SEQ ID NO: 50 – CDR1 тяжелой цепи

15 RYYLH

SEQ ID NO: 51 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYGGATNYAQKFQG

20 SEQ ID NO: 52 – CDR3 тяжелой цепи

DAMEGNSYFDH

SEQ ID NO: 53 – Варибельная область тяжелой цепи

25 QVQLVQSGAEVKKPGASMTVSKTSGYTFISYYIHWLRQAPGGLEWLGVINPFGGATNYAQKFQGRVT
MTRDTSTITVYMELSSLRSEDTAVYYCARDAMGGDSHFDFWQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 54 – CDR1 тяжелой цепи

SYIИH

30 SEQ ID NO: 55 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFGGATNYAQKFQG

SEQ ID NO: 56 – CDR3 тяжелой цепи

DAMGGDSHFDF

35

SEQ ID NO: 57 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVESGTEVKKPGASVKVSCKASGYSFIHYYIHWVRQAPGRGLEWMGVINPFDGSTNYAQNFQGRVT
VTRDTSTSTVFMDLSSLRSEDTAVYYCARDNMIGYVLFDHWGQGTTLVTVSS

40 SEQ ID NO: 58 – CDR1 тяжелой цепи

НYYIH

SEQ ID NO: 60 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQNFQG

5

SEQ ID NO: 61 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFDH

SEQ ID NO: 62 – Варибельная область тяжелой цепи

10 QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYYIQWVRQAPGQGLEWLAVINPIDGSTNYAQKFQGRVTV
TRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYMRGFVVFDDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 63 – CDR1 тяжелой цепи

SYYIQ

15

SEQ ID NO: 64 – CDR2 тяжелой цепи

VINPIDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 65 – CDR3 тяжелой цепи

20 DYMRGFVVFDDY

SEQ ID NO: 66 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFTNYYIHWVRQAPGHGLTWMGVINPFDSSTDYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDYMRGHVVFDDYWGQGLTVTVSS

25

SEQ ID NO: 67 – CDR1 тяжелой цепи

НYYIH

SEQ ID NO: 68 – CDR2 тяжелой цепи

30 VINPFDSSTDYAQKFQG

SEQ ID NO: 69 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGHVVFDDY

35 SEQ ID NO: 70 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFPNYYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYGGSTNYAQKFQGRV
TMRGTSTSTVYLELSSLRSEDTAVYYCARDAMKGDSSFFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 71 – CDR1 тяжелой цепи

40 НYYIH

SEQ ID NO: 72 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYGGSTNYAQKFQG

5 SEQ ID NO: 73 – CDR3 тяжелой цепи

DAMKGDSEFDY

SEQ ID NO: 74 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVQVSCASGYTFINYYLQWVRQAPGQGLEWMGTINPFDGSTHYEQNFQGRVT

10 MTRDTSTNTVYMELNGLRSEDNAVYYCARDHMIGYILFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 75 – CDR1 тяжелой цепи

NYYLQ

15 SEQ ID NO: 76 – CDR2 тяжелой цепи

TINPFDGSTHYEQNFQG

SEQ ID NO: 77 – CDR3 тяжелой цепи

DHMIGYILFDY

20

SEQ ID NO: 78 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYSFHYIHWRQAPGQGLEWVGVINPFDGSTNYAQKFQGRVT

VTRDTSTSAVMDLSSLRSEDNAVYYCARDNMIGYVLFYWGQGTTLTVTVSS

25 SEQ ID NO: 79 – CDR1 тяжелой цепи

HYIHH

SEQ ID NO: 80 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQKFQG

30

SEQ ID NO: 81 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFY

SEQ ID NO: 82 – Варибельная область тяжелой цепи

35 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYDSSTNYAQKFQGRVT

MTRDTSTSTVFMDLSSLRSEDNAVYYCARDNMIGYVLFYWGQGTTLTVTVSS

SEQ ID NO: 83 – CDR1 тяжелой цепи

SYYIHH

40

SEQ ID NO: 84 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDSSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 85 – CDR3 тяжелой цепи

5 DNMIGYVLFDY

SEQ ID NO: 86 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYPFINYIQQWVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQGRVT
VTRDTSTSTVFMDLSSLRSEDTAVYYCARDNMIGYVLFDYWGQGTLVTVSS

10

SEQ ID NO: 87 – CDR1 тяжелой цепи

NYIIQ

SEQ ID NO: 88 – CDR2 тяжелой цепи

15 VINPFDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 89 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFDY

20 SEQ ID NO: 90 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFINHYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQGRVT
VTRDTSTSTVFLDLSSLRSEDTAVYYCARDNMIGYVLFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 91 – CDR1 тяжелой цепи

25 NHYIH

SEQ ID NO: 92 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQKFQG

30 SEQ ID NO: 93 – CDR3 тяжелой цепи

DNMIGYVLFDY

SEQ ID NO: 94 – Варибельная область тяжелой цепи

35 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFNSYYIHWVRQAPGQGLTWMGVINPFDGSTDYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDYMRGYVVFVFDYWGRTLVTVSS

SEQ ID NO: 95 – CDR1 тяжелой цепи

SYIHH

40 SEQ ID NO: 96 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTDYAQKFQG

SEQ ID NO: 97 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGYVVFYD

5

SEQ ID NO: 98 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIQLWLRQAPGQGLEWMGVINPTGGATNYAQKFQGRVT
MTRETSTSMVHMESSLRSEDTAVYYCARDYMRGYVVFYDWGQGLTVTVSS

10 SEQ ID NO: 99 – CDR1 тяжелой цепи

SYIQL

SEQ ID NO: 100 – CDR2 тяжелой цепи

VINPTGGATNYAQKFQG

15

SEQ ID NO: 101 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGYVVFYD

SEQ ID NO: 102 – Варибельная область тяжелой цепи

20 QVQLVQSGAEVKKSGASVKVSKASGYPFISYIHWLRQAPGQGLTWMGVINPFDGSTDYAQKFQGRVT
VTRDTSTSTVYMDLSSLRADDTAIYYCARDYMRGYVVFYDWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 103 – CDR1 тяжелой цепи

SYIHW

25 SEQ ID NO: 104 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTDYAQKFQG

SEQ ID NO: 105 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGYVVFYD

30

SEQ ID NO: 106 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEMKKPGASVKISCKASGYTFTNYIQLWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTNYAQRFFQGRVT
LTRDTSTTTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYMIGYVVFDFWQGLTVTVSS

35 SEQ ID NO: 107 – CDR1 тяжелой цепи

NYIQL

SEQ ID NO: 108 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQRFFQG

40

SEQ ID NO: 109 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVVDF

SEQ ID NO: 110 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEMKKPGASVKVSKASGYTFTNYYIHWRQAPGGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFQGRV

5 TLTRDTSTTTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDYMIGYVVVDFWGGTLVTVSS

SEQ ID NO: 111 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIH

10 SEQ ID NO: 112 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 113 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVVDF

15

SEQ ID NO: 114 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEMKKPGASVTVSKASGYTFTNYYIQWVRQAPGGLEWMGVINPYDGSTNYAQRFGGRV

TLTRDTTTTTVNMELSGLRSEDVAVYYCARDYMIGYVVVDFWGGTLVTVSS

20 SEQ ID NO: 115 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

SEQ ID NO: 116 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQRFGG

25

SEQ ID NO: 117 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVVDF

SEQ ID NO: 118 – Вариабельная область тяжелой цепи

30 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYIQWVRQAPGGLEWMGVINPYDGSTNYAQRFGKIT

LTRDTSTTTVYMELSSLGSEDVAVYYCARDYMIGYVVFDYWGQTMVTVSS

SEQ ID NO: 119 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

35

SEQ ID NO: 120 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQRFGG

SEQ ID NO: 121 – CDR3 тяжелой цепи

40 DYMIGYVVFDY

SEQ ID NO: 122 – Вариабельная область тяжелой цепи

EVQLLESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTDYAQKFRDRIT
MTRDTSNTVYMDLSSLRSEDTAVYFCARDAMEGDSYFDNWGRGTLVTVSS

5 SEQ ID NO: 123 – CDR1 тяжелой цепи

RYYIH

SEQ ID NO: 124 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTDYAQKFRD

10

SEQ ID NO: 125 – CDR3 тяжелой цепи

DAMEGDSYFDN

SEQ ID NO: 126 – Вариабельная область тяжелой цепи

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYLHWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFRGRV

TMTRDTSNTVYMELSSLRSEDTAVYFCARDAMEGDSYFDNWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 127 – CDR1 тяжелой цепи

RYYLH

20

SEQ ID NO: 128 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQKFRG

SEQ ID NO: 129 – CDR3 тяжелой цепи

25 DAMEGDSYFDN

SEQ ID NO: 130 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFINYYLQWVRQAPGQGLEWMGTINPFDGSTHYAQKFQGRVT

LTRDTSSTVYMELNSLRSDDTAVYYCARDYMIGYVLFDYWGQGTTLVTVSS

30

SEQ ID NO: 131 – CDR1 тяжелой цепи

NYYLQ

SEQ ID NO: 132 – CDR2 тяжелой цепи

35 TINPFDGSTHYAQKFQG

SEQ ID NO: 133 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVLFDY

40 SEQ ID NO: 134 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVEVSCKASGYTFINYYIHWVRQAPGGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQGRVT
VTRDTSTSTVFLDLSSLRPEDTAVYYCARDSTMIGYVLFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 135 – CDR1 тяжелой цепи

5 NYYIH

SEQ ID NO: 136 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQKFQG

10 SEQ ID NO: 137 – CDR3 тяжелой цепи

DSMIGYVLFDY

SEQ ID NO: 138 – Вариабельная область тяжелой цепи

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYTFINYYLQWVRQAPGGLEWMGTINPFDGSTHYAQKFQGRVT
MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDSTMIGYVLFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 139 – CDR1 тяжелой цепи

NYYLQ

20 SEQ ID NO: 140 – CDR2 тяжелой цепи

TINPFDGSTHYAQKFQG

SEQ ID NO: 141 – CDR3 тяжелой цепи

25 DSMIGYVLFDY

SEQ ID NO: 142 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVMLSCKASGYIFTSYYIQWVRQAPGGLEWMGVVNPYDGSTNYAQKFQGRV
SITRDTSTSTVMELNSLRSEDTAVYYCARDSMGLGHVIFDFWGQGTLLTVSS

30 SEQ ID NO: 143 – CDR1 тяжелой цепи

SYYIQ

SEQ ID NO: 144 – CDR2 тяжелой цепи

VVNPYDGSTNYAQKFQG

35

SEQ ID NO: 145 – CDR3 тяжелой цепи

DSMLGHVIFDF

SEQ ID NO: 146 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTSYIHWVRQAPGGLEWMGVINPYGGSTNYAQKFQGRV
TMRDTRSTRIVYMDLSSLRSEDVAVYYCARDAMEGDSYFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 147 – CDR1 тяжелой цепи

5 SYYIH

SEQ ID NO: 148 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYGGSTNYAQKFQG

10 SEQ ID NO: 149 – CDR3 тяжелой цепи

DAMEGDSYFDY

SEQ ID NO: 150 – Варибельная область тяжелой цепи

15 QVQLVQSGAEVKTTPGASVKVSCASGYTFTNYIQWVRQAPGQALEWMGVINPYDGGSTHYAQKFQGRV
TLTRDTRSTTVYMDLSSLRSEDAAVYYCARDYMLGYVVFYDYGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 151 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

20 SEQ ID NO: 152 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGGSTHYAQKFQG

SEQ ID NO: 153 – CDR3 тяжелой цепи

25 DYMLGYVVFYD

SEQ ID NO: 154 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCASGYIFTSYYIQWVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTDY AQKFQGRVT
VTRDTRSTTVFMELSSLRSEDVAVYYCARDNMLGYVLFYDYGQGTLLTVSS

30 SEQ ID NO: 155 – CDR1 тяжелой цепи

SYYIQ

SEQ ID NO: 156 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTDY AQKFQG

35

SEQ ID NO: 157 – CDR3 тяжелой цепи

DNMLGYVLFYD

SEQ ID NO: 158 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQGRV
TVTRDTATTTVFMDLSSLRSEDVAVYYCARDNMLGYVLFQYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 159 – CDR1 тяжелой цепи

5 SYMH

SEQ ID NO: 160 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDGSTNYAQKFQG

10 SEQ ID NO: 161 – CDR3 тяжелой цепи

DNMLGYVLFQY

SEQ ID NO: 162 – Варибельная область тяжелой цепи

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVMLSKASGYIFTSYIQWVRQAPGGLEWMGVVNPYDGSTNYAQKFQGRV
TITRDTSTSTVFMELSSLRSEDVAVYYCARDNMLGHVIFDFWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 163 – CDR1 тяжелой цепи

SYYIQ

20 SEQ ID NO: 164 – CDR2 тяжелой цепи

VVNPYDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 165 – CDR3 тяжелой цепи

25 DNMLGHVIFDF

SEQ ID NO: 166 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFNRYIHWVRQAPGGLEWMGVINPSDGSTNYAQKFRGRIT
MTRDTSTNIVYMESSLRSEDVAVYFCARDAMGGDSYFDNHWGQGLVTVSS

30 SEQ ID NO: 167 – CDR1 тяжелой цепи

RYYIH

SEQ ID NO: 168 – CDR2 тяжелой цепи

35 VINPSDGSTNYAQKFRG

SEQ ID NO: 169 – CDR3 тяжелой цепи

DAMGGDSYFDN

SEQ ID NO: 170 – Варибельная область тяжелой цепи

40 QVQLVQSGAEVKKPGASVQVSKASGYTFINYYLQWVRQAPGGLEWMGTINPFDGSTHYAQKFQGRVT
MTRDTSTNTVYMELNLSRSEDVAVYYCARDRMIGYVLFQYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 171 – CDR1 тяжелой цепи
NYYLQ

5 SEQ ID NO: 172 – CDR2 тяжелой цепи
TINPFDGSTHYAQKFQG

SEQ ID NO: 173 – CDR3 тяжелой цепи
DRMIGYVLFDY

10 SEQ ID NO: 174 – Вариабельная область тяжелой цепи
EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYYLHWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFRGRIT
MTRDTSTNTVYMELSSLRSEDTAVYFCARDAMEGDSYFDKWWGQGLVTVSS

15 SEQ ID NO: 175 – CDR1 тяжелой цепи
RYYLH

SEQ ID NO: 176 – CDR2 тяжелой цепи
VINPYDGSTNYAQKFRG

20 SEQ ID NO: 177 – CDR3 тяжелой цепи
DAMEGDSYFDK

25 SEQ ID NO: 178 – Вариабельная область тяжелой цепи
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRHYIQWVRQAPGQGLEWMGTINPYDGSTFYAQKFQDRVT
MTRDTSTSTVYMDLNSLKSEDTAVYYCARDYMRGHVLFQDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO: 179 – CDR1 тяжелой цепи
RHYIQ

30 SEQ ID NO: 180 – CDR2 тяжелой цепи
TINPYDGSTFYAQKFQD

35 SEQ ID NO: 181 – CDR3 тяжелой цепи
DYMRGHVLFQDY

SEQ ID NO: 182 – Вариабельная область тяжелой цепи
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTYSYIQWVRLAPGRGLEWMGVINPYDGSTDYKQKFRGRVT
LTRDTSTTTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDFMIGYVVFQDYWGQGLVTVSS

40

SEQ ID NO: 183 – CDR1 тяжелой цепи

YSYIQ

SEQ ID NO: 184 – CDR2 тяжелой цепи

5 VINPYDGSTDYAQKFQG

SEQ ID NO: 185 – CDR3 тяжелой цепи

DFMIGYVVFYDY

10 SEQ ID NO: 186 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFNRYIHWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSTNYAQKFRGRIT
MTRDTSNTVYMDLSSLRSEDTAVYFCARDAMEGDSYLDNWGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 187 – CDR1 тяжелой цепи

15 RYYIH

SEQ ID NO: 188 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGSTNYAQKFRG

20 SEQ ID NO: 189 – CDR3 тяжелой цепи

DAMEGDSYLDN

SEQ ID NO: 190 – Вариабельная область тяжелой цепи

25 QVQL VQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFTNYIHWVRQAPGHGLTWMGVINPFDSSTDFQAQKFQGRIT
MTRDTSSTVYMDLSSLRSEDTAVYYCARDYMRGHVVFVDFNWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO: 191 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIH

30 SEQ ID NO: 192 – CDR2 тяжелой цепи

VINPFDSSTDFQAQKFQG

SEQ ID NO: 193 – CDR3 тяжелой цепи

DYMRGHVVFVDFN

35

SEQ ID NO: 194 – Вариабельная область тяжелой цепи

QVQL VQSGAEVKKPGTSVKVSCASGYTFTNYYIQWVRQAPGQGLEWLGVINPYDGSTDYAQKFQGRVT
LTRDTSSTTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYMLGYVVFDFVWGQGTTLVTVSS

40 SEQ ID NO: 195 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

SEQ ID NO: 196 – CDR2 тяжелой цепи

VINPYDGDSTDYAQKFQG

SEQ ID NO: 197 – CDR3 тяжелой цепи

5 DYMLGYVVFDF

SEQ ID NO: 198 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFINNIQWVRQAPGQGLEWMGVINPYDGSIHYAQKFQGRVT
LTRDTSTTTVYMESSLRSEDTAVYYCARDYMIGYVVFYWGQGTLLTVSS

10

SEQ ID NO: 199 – CDR1 тяжелой цепи

NNYIQ

SEQ ID NO: 200 – CDR2 тяжелой цепи

15 VINPYDGSIHYAQKFQG

SEQ ID NO: 201 – CDR3 тяжелой цепи

DYMIGYVVFY

20 SEQ ID NO: 202 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKNPGASVKFSCASGYTFINNYLQWLRQAPGQGLEWMGTINPFDGSTSYAQNFGGRVT
MTRDTSSTTVYMEINSLKSEDTAVYYCARDYVYVLFDSWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 203 – CDR1 тяжелой цепи

NYYLQ

25

SEQ ID NO: 204 – CDR2 тяжелой цепи

TINPFDGSTSYAQNFGG

SEQ ID NO: 205 – CDR3 тяжелой цепи

30 DSMIGYVLFDS

SEQ ID NO: 206 – Варибельная область тяжелой цепи

QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCASGYPFINYYIQWVRQAPGQGLEWMGVINPFDGSTNYAQKFQGRVT
VTRDTSTSTVFMDLNSLRSEDTAVYYCARDYVYVLFDFWGQGTLLTVSS

35

SEQ ID NO: 207 – CDR1 тяжелой цепи

NYYIQ

SEQ ID NO: 208 – CDR2 тяжелой цепи

40 VINPFDGSTNYAQKFQG

SEQ ID NO: 209 – CDR3 тяжелой цепи

DSMIGYVLDFD

SEQ ID NO: 210 – Тяжелая цепь аналога 5E5

QVQLVQSGAEVKKLTGSSVKVSCKASGYTFDTHAIHWVRQAPGQALEWMGHFSPGNTDIKYNDKFKGRVT
 5 LTVDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCKTSTFFFDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
 LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
 KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
 SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 10 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 211 – Легкая цепь аналога 5E5

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNSGDQKNYLTWYQQKPGQPPELLIYWASTRESGVPDFRSGS
 GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
 15 NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGEC

SEQ ID NO: 212 – Тяжелая цепь аналога панкомаба

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLVCSVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKLEWVAEIRLKSNNYTTTHYAESVKGR
 20 FTISRDDSKSSVSLQMNNLRVEDTGIYYCTRHYYFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 25 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 213 – Легкая цепь аналога панкомаба

DIVMTQAAFSNPVTLGTSASISCRSSKSLHNSGITYFFWYLQKPGTSPQLLIYQMSNLASGVPDFRFSSSGSG
 TDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLLELPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYF
 30 REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

SEQ ID NO: 214 – Тяжелая цепь аналога HT186-D11

QMQLVQSEAELKPGASVKVSCKASGYSTFGHYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPVTGGTKYAQNFQGW
 35 VTMTRDTSIRTAYLELSRLRSDDTAMYYCAREVTGDRGQFDKWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
 SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
 NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
 YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 40 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 215 – Легкая цепь аналога HT186-D11

QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPALVIYYGSNRPSGIPERFSGSNSGNTATL
TISRVEAGDEADYYCQVWDSSTWVFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLTKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

5

SEQ ID NO: 216 – Тяжелая цепь изотипического контрольного IgG

EVQLVETGAEVKKPGASVKVSCKASDYIFTKYDINWVRQAPGQGLEWMGWMSANTGNTGYAQKFQGRV
TMTRDTSINTAYMELSSLTSGDTAVYFCARSSLFKTETAPYYHFALDVGQGTVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
10 VNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15

SEQ ID NO: 217 – Легкая цепь изотипического контрольного IgG

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLTKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

SEQ ID NO: 218 – Варибельная область легкой цепи

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 219 – CDR1 легкой цепи согласно IMGT

25

QSISSY

SEQ ID NO: 220 – CDR2 легкой цепи согласно IMGT

AAS

30

SEQ ID NO: 221 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

QQSYSTPPT

SEQ ID NO: 222 – шарнирная область

EPKSCDKTHTCPPCP

35

SEQ ID NO: 223 – область CH1

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV

40

SEQ ID NO: 224 – область CH2

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

SEQ ID NO: 225 – область CH3

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

5

SEQ ID NO: 226 – область CL

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSST
LTLTKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10 SEQ ID NO: 227 – V-область VK1-39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQSYSTP

SEQ ID NO: 228 – VK1-39/JK1

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 229 – VK1-39/JK5

20 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK

SEQ ID NO: 230 – CDR1 легкой цепи согласно IMGT

QSISSY

25 SEQ ID NO: 231 – CDR2 легкой цепи согласно IMGT

AAS

SEQ ID NO: 232 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

QQSYSTPPIT

30

SEQ ID NO: 233 – V-область VK3-15

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL
TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP

35 SEQ ID NO: 234 – VK3-15/JK1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL
TISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 235 – CDR1 легкой цепи согласно IMGT

40 QSVSSN

SEQ ID NO: 236 – CDR2 легкой цепи согласно IMGT

GAS

SEQ ID NO: 237 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

QQYNNWPWT

5 SEQ ID NO: 238 - V-область VK3-20

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFL

LTISRLEPEDFAVYYCQYGGSSP

SEQ ID NO: 239 - VK3-20/JK1

10 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFL

LTISRLEPEDFAVYYCQYGGSSPWTFGGQTKVEIK

SEQ ID NO: 240 – CDR1 легкой цепи согласно IMGT

QSVSSSY

15

SEQ ID NO: 241 – CDR2 легкой цепи согласно IMGT

GAS

SEQ ID NO: 242 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

20 QYGSSPWT

SEQ ID NO: 243 - V-область VL3-21

SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVMYVYQQKSGQAPVLIYYDSRPSGIPERFSGSNSGNTATL

TISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDH

25

SEQ ID NO: 244 - VL3-21/JL3

SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVMYVYQQKSGQAPVLIYYDSRPSGIPERFSGSNSGNTATL

TISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGQTKLTVL

30 SEQ ID NO: 245 – CDR1 легкой цепи согласно IMGT

NIGRKS

SEQ ID NO: 246 – CDR2 легкой цепи согласно IMGT

YDS

35

SEQ ID NO: 247 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

QVWDGSSDHWV

SEQ ID NO: 248 – CDR3 легкой цепи согласно IMGT

40 QQSYSTPPT

SEQ ID NO: 249

PAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий домен, который связывает пептид MUC1, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 249, где остаток треонина (T) в положении 14 пептида MUC1 содержит α -GalNAc-гликозилирование или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.
- 5
2. Связывающий домен по п. 1, где остаток треонина (T) в положении 14 пептида MUC1 содержит α -GalNAc-гликозилирование.
- 10
3. Связывающий домен по п. 1, где остаток треонина (T) в положении 14 пептида MUC1 содержит Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.
4. Связывающий домен по любому из пп. 1-3, где дополнительно остаток серина (S) в положении 15 пептида MUC1 содержит α -GalNAc-гликозилирование или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.
- 15
5. Связывающий домен по п. 4, где остаток серина (S) в положении 15 пептида MUC1 содержит α -GalNAc-гликозилирование.
- 20
6. Связывающий домен по п. 4, где остаток серина (S) в положении 15 пептида MUC1 содержит Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.
7. Связывающий домен по любому из пп. 1-6, который не связывается с пептидом MUC1, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 249, не содержащую α -GalNAc-гликозилирование или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилирование.
- 25
8. Связывающий домен по любому из пп. 1-7, где связывание с пептидом MUC-1 определяют в гликопептидном массиве.
- 30
9. Связывающий домен, который специфично связывается с MUC-1, ассоциированным с раком, где связывающий домен связывается с эпитопом на MUC1, содержащим мотив VTSA N-концевого домена MUC1, где остаток треонина (T) является α -GalNAc-гликозилированным или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.
- 35

10. Связывающий домен по п. 9, где треонин (Т) является α -GalNAc-гликозилированным.

5 11. Связывающий домен по п. 9, где треонин (Т) является Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.

12. Связывающий домен по любому из пп. 9-11, где дополнительно остаток серина (S) является α -GalNAc-гликозилированным или Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.

10

13. Связывающий домен по п. 12, где остаток серина (S) является α -GalNAc-гликозилированным.

15 14. Связывающий домен по п. 12, где остаток серина (S) является Neu5Ac- α (2-6)-GalNAc-гликозилированным.

15. Связывающий домен по любому из пп. 9-14, где связывание с эпитопом на MUC1 определяют в гликопептидном массиве.

20

16. Связывающий домен, обладающий специфичностью связывания с MUC1, ассоциированным с раком, где связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

а) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4, соответственно;

25

б) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8, соответственно;

30 в) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, соответственно;

д) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16, соответственно;

35

е) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, соответственно;

5 f) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 24, соответственно;

g) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 28, соответственно;

10 h) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 32, соответственно;

i) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
15 NO: 34, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 36, соответственно;

j) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39 и SEQ ID NO: 40, соответственно;

20 k) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 и SEQ ID NO: 44, соответственно;

l) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
NO: 46, SEQ ID NO: 47 и SEQ ID NO: 48, соответственно;

25 m) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51 и SEQ ID NO: 52, соответственно;

n) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
30 NO: 54, SEQ ID NO: 55 и SEQ ID NO: 56, соответственно;

о) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 и SEQ ID NO: 61, соответственно;

p) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 65, соответственно;

5 q) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 и SEQ ID NO: 69, соответственно;

r) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 и SEQ ID NO: 73, соответственно;

10 s) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 77, соответственно;

t) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80 и SEQ ID NO: 81, соответственно;

15 u) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84 и SEQ ID NO: 85, соответственно;

v) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 89, соответственно;

w) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92 и SEQ ID NO: 93, соответственно;

25 x) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно;

y) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 101, соответственно;

30 z) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104 и SEQ ID NO: 105, соответственно;

aa) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108 и SEQ ID NO: 109, соответственно;

5 bb) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 113, соответственно;

cc) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116 и SEQ ID NO: 117, соответственно;

10 dd) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120 и SEQ ID NO: 121, соответственно;

ee) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
15 NO: 123, SEQ ID NO: 124 и SEQ ID NO: 125, соответственно;

ff) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 и SEQ ID NO: 129, соответственно;

gg) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой
20 цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132 и SEQ ID NO: 133, соответственно;

hh) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136 и SEQ ID NO: 137, соответственно;

25 ii) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140 и SEQ ID NO: 141, соответственно;

jj) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой
30 цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144 и SEQ ID NO: 145, соответственно;

kk) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 148 и SEQ ID NO: 149, соответственно;

ll) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 152 и SEQ ID NO: 153, соответственно;

5 mm) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 156 и SEQ ID NO: 157, соответственно;

nn) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 160 и SEQ ID NO: 161, соответственно;

10 oo) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 164 и SEQ ID NO: 165, соответственно;

pp) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
15 NO: 167, SEQ ID NO: 168 и SEQ ID NO: 169, соответственно;

qq) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172 и SEQ ID NO: 173, соответственно;

rr) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой
20 цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176 и SEQ ID NO: 177, соответственно;

ss) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180 и SEQ ID NO: 181, соответственно;

25 tt) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 184 и SEQ ID NO: 185, соответственно;

uu) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID
30 NO: 187, SEQ ID NO: 188 и SEQ ID NO: 189, соответственно;

vv) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192 и SEQ ID NO: 193, соответственно;

ww) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196 и SEQ ID NO: 197, соответственно;

5 xx) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 200 и SEQ ID NO: 201, соответственно;

yy) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 204 и SEQ ID NO: 205, соответственно; или

10 zz) CDR1 тяжелой цепи (HCDR1), CDR2 тяжелой цепи (HCDR2) и CDR3 тяжелой цепи (HCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208 и SEQ ID NO: 209, соответственно;

где каждая из HCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной замены.

15

17. Связывающий домен по п. 16, где связывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1; 5; 9; 13; 17; 21; 25; 29; 33; 37; 41; 45; 49; 53; 57; 62; 66; 70; 74; 78; 82; 86; 90; 94; 98; 102; 106; 110; 114; 118; 122; 126; 130; 134; 138; 142; 146; 150; 154; 158; 20
162; 166; 170; 174; 178; 182; 186; 190; 194; 198; 202; или 206, или обладающую по меньшей мере 80%, или 85%, или 90%, или 95% идентичностью указанным последовательностям.

18. Связывающий домен по п. 16 или п. 17, где связывающий домен содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи (LCDR1), CDR2 легкой цепи (LCDR2) и CDR3 легкой цепи (LCDR3), имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220 и SEQ ID NO: 221, соответственно, где каждая из LCDR может содержать не более трех, двух или одной аминокислотной замены.

30 19. Связывающий домен по любому из пп. 16-18, где связывающий домен содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 218, или обладающую по меньшей мере 80%, или 85%, или 90%, или 95% идентичностью указанной последовательности.

20. Связывающий домен по любому из пп. 1-19, где связывающий домен представляет собой Fab.

5 21. Связывающий фрагмент, содержащий два связывающих домена по любому из пп. 1-20.

22. Связывающий фрагмент по п. 21, где связывающий фрагмент представляет собой антитело IgG1 или IgG4.

10 23. Связывающий фрагмент по п. 21 или п. 22, где связывание связывающего фрагмента с Fc-рецептором устранено или снижено.

24. Связывающий фрагмент по п. 21 или п. 22, где связывание связывающего фрагмента с Fc-рецептором усилено.

15 25. Связывающий фрагмент по любому из пп. 21-24, где связывающий фрагмент демонстрирует более высокий сигнал связывания, чем эталонное антитело, содержащее две тяжелые цепи, имеющие аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 210, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 211.

20

26. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество связывающего домена по любому из пп. 1-20 или связывающего фрагмента по любому из пп. 21-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

25 27. Связывающий домен по любому из пп. 1-20, связывающий фрагмент по любому из пп. 21-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения в терапии.

28. Связывающий домен по любому из пп. 1-20, связывающий фрагмент по любому из пп. 21-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения при лечении рака.

30

29. Способ лечения заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества связывающего домена по любому из пп. 1-20,

связывающего фрагмента по любому из пп. 21-25 или фармацевтической композиции по п. 26.

5 30. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества связывающего домена по любому из пп. 1-20, связывающего фрагмента по любому из пп. 21-25 или фармацевтической композиции по п. 26.

10 31. Нуклеиновая кислота, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи, как определено в п. 16 или п. 17.

15 32. Нуклеиновая кислота по п. 31, где нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область СН1 и необязательно шарнирную область, область СН2 и СН3.

33. Клетка, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область тяжелой цепи, как определено в п. 16 или п. 17.

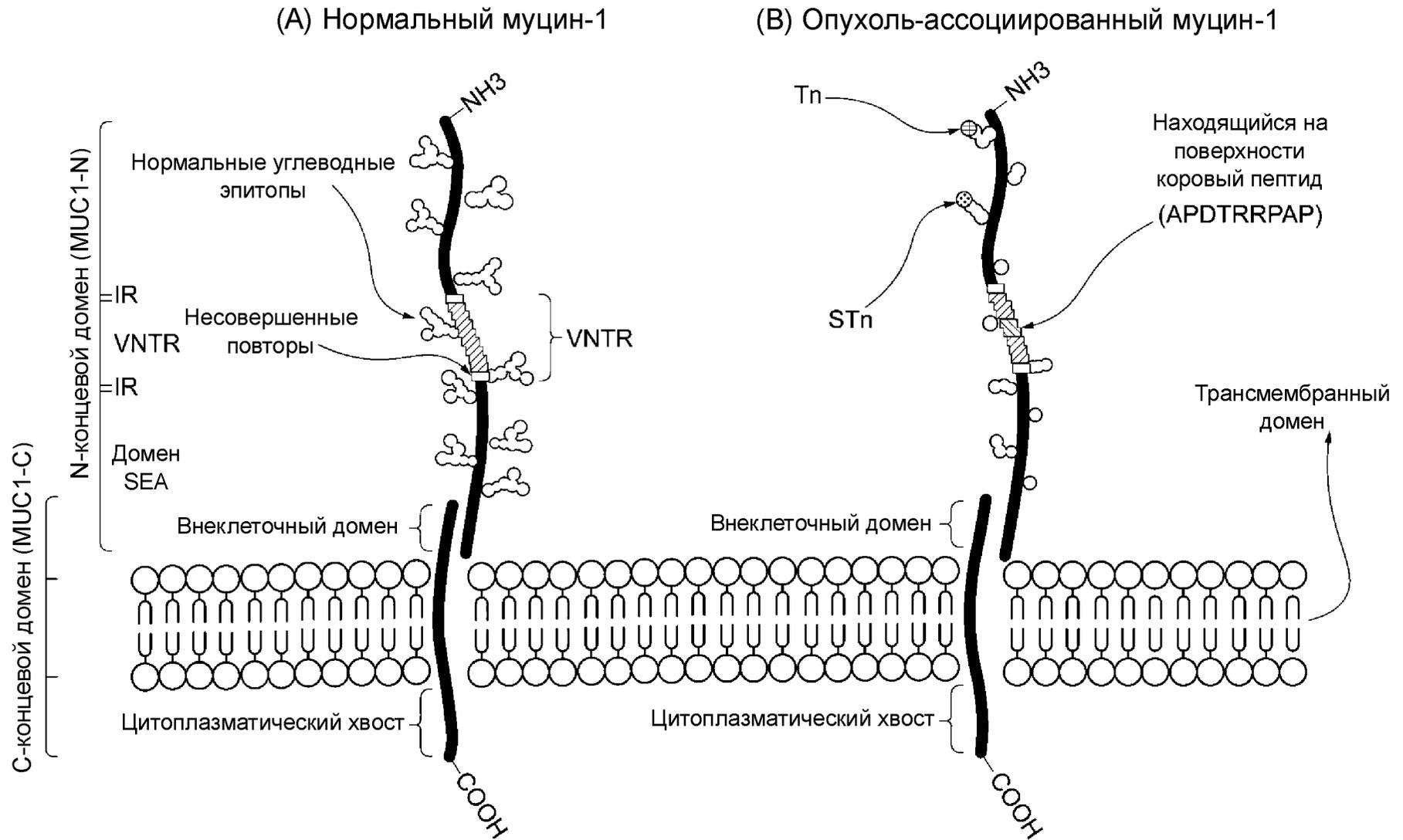
20 34. Клетка по п. 33, где клетка дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую область СН1 и необязательно шарнирную область, область СН2 и СН3.

25 35. Клетка по п. 33 или п. 34, где клетка дополнительно содержит по меньшей мере одну последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельную область легкой цепи.

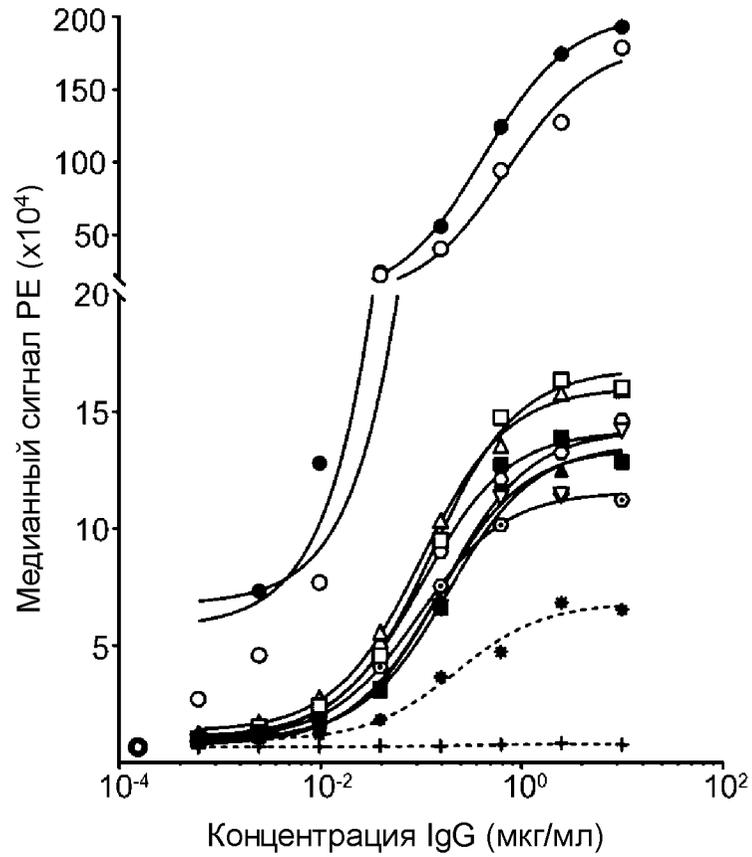
30 36. Клетка по п. 35, где вариабельная область легкой цепи представляет собой вариабельную область легкой цепи, как определено в п. 18 или п. 19, и необязательно область СL.

37. Клетка, продуцирующая связывающий домен по любому из пп. 1-20 или связывающий фрагмент по любому из пп. 21-25.

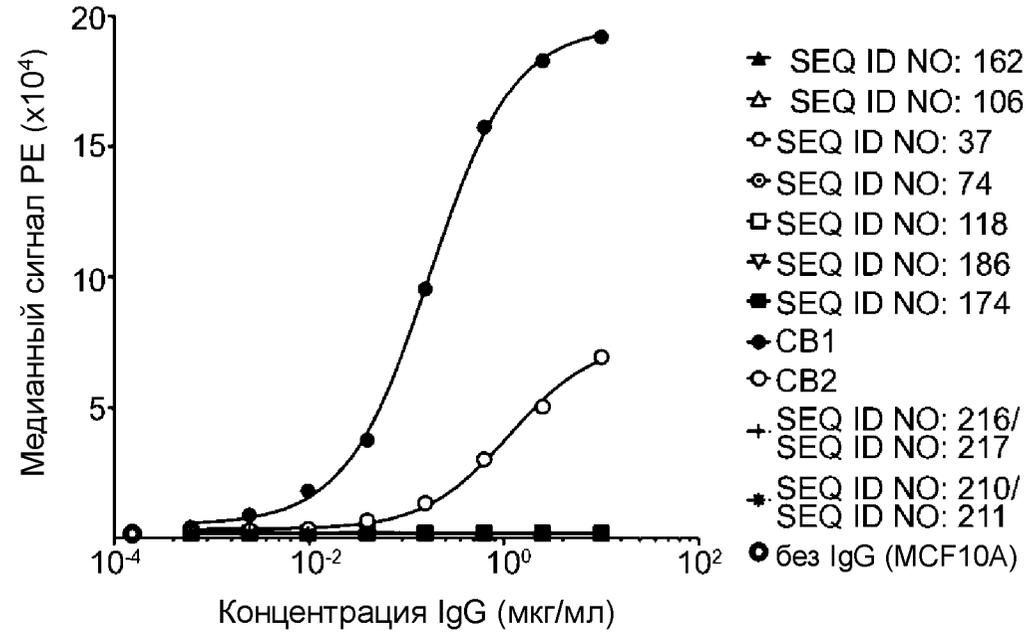
38. Набор, содержащий контейнер, содержащий связывающий домен по любому из пп. 1-20 или связывающий фрагмент по любому из пп. 21-25 и, необязательно, инструкции по применению.



Фиг. 1

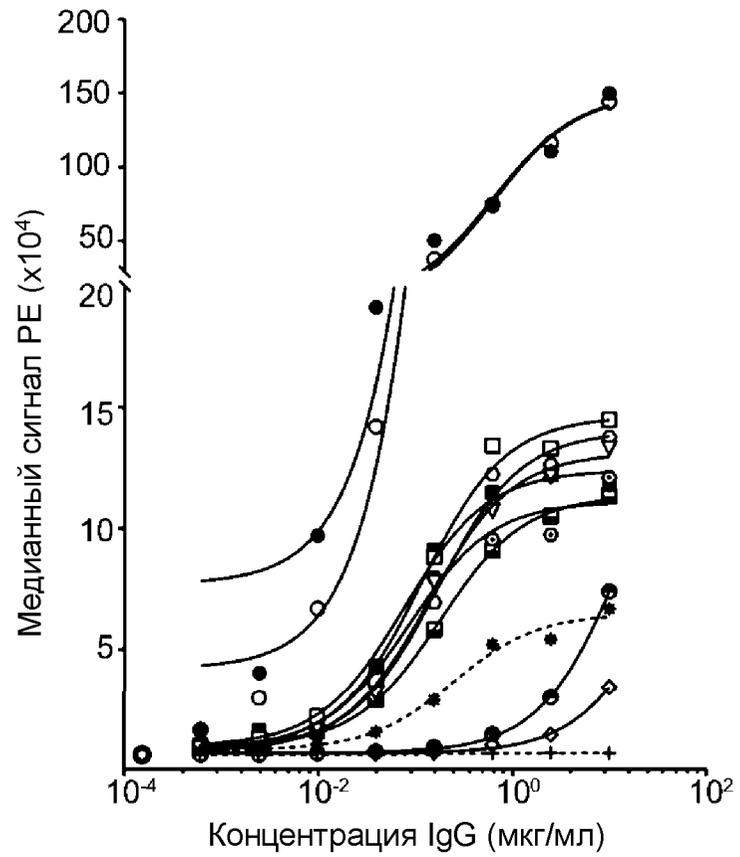


A

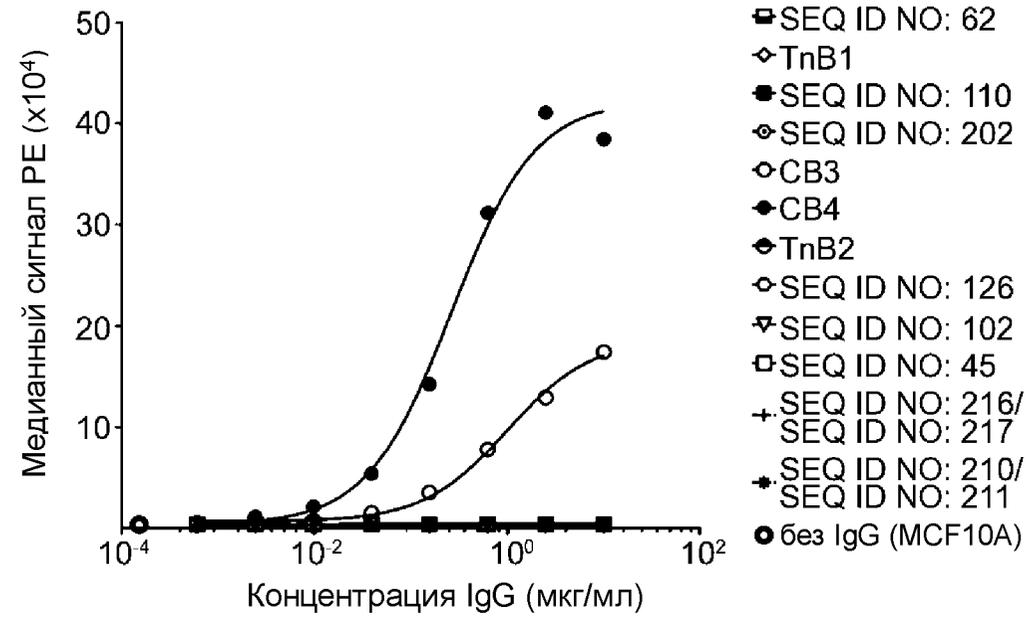


B

Фиг. 2

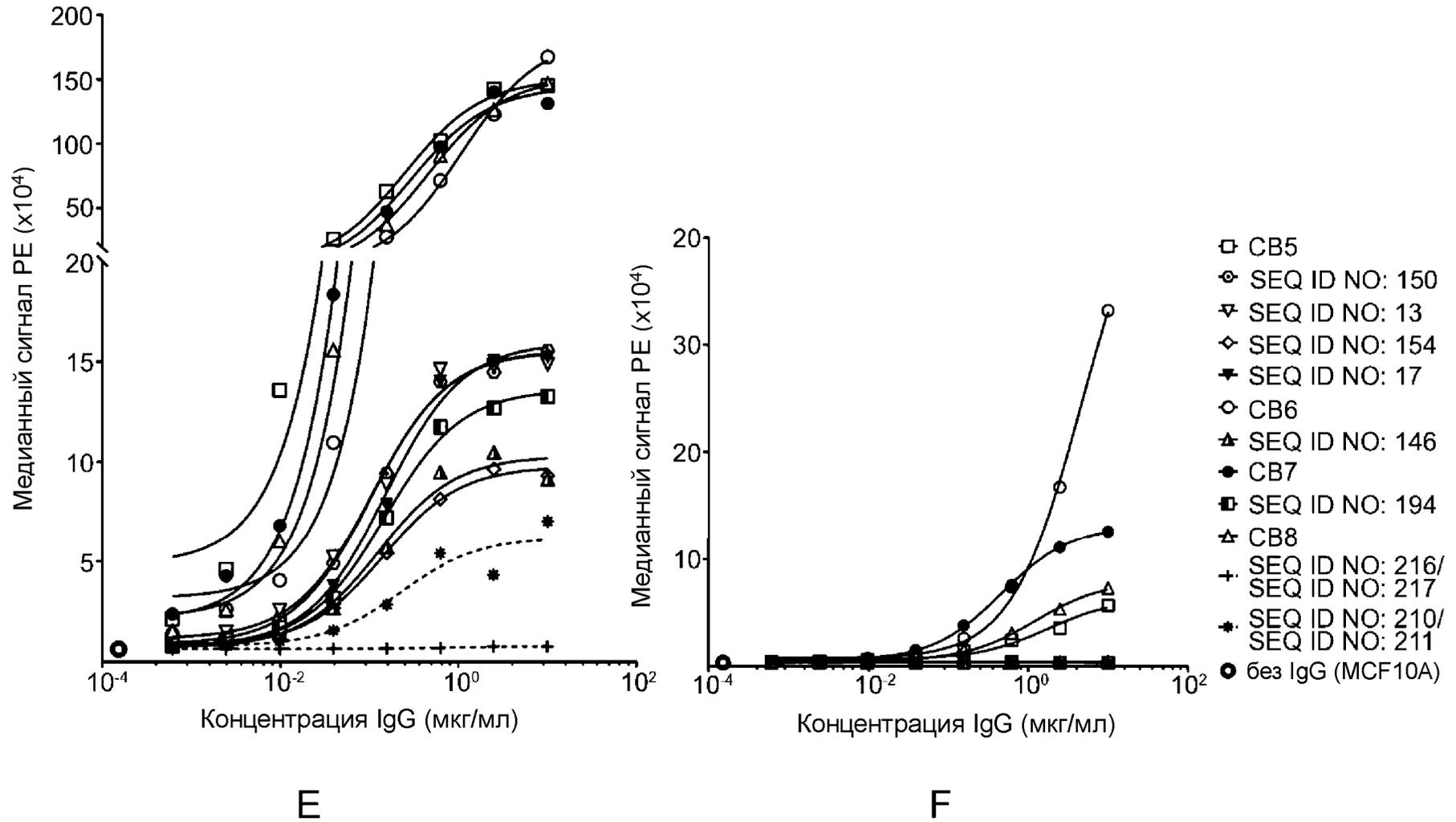


C

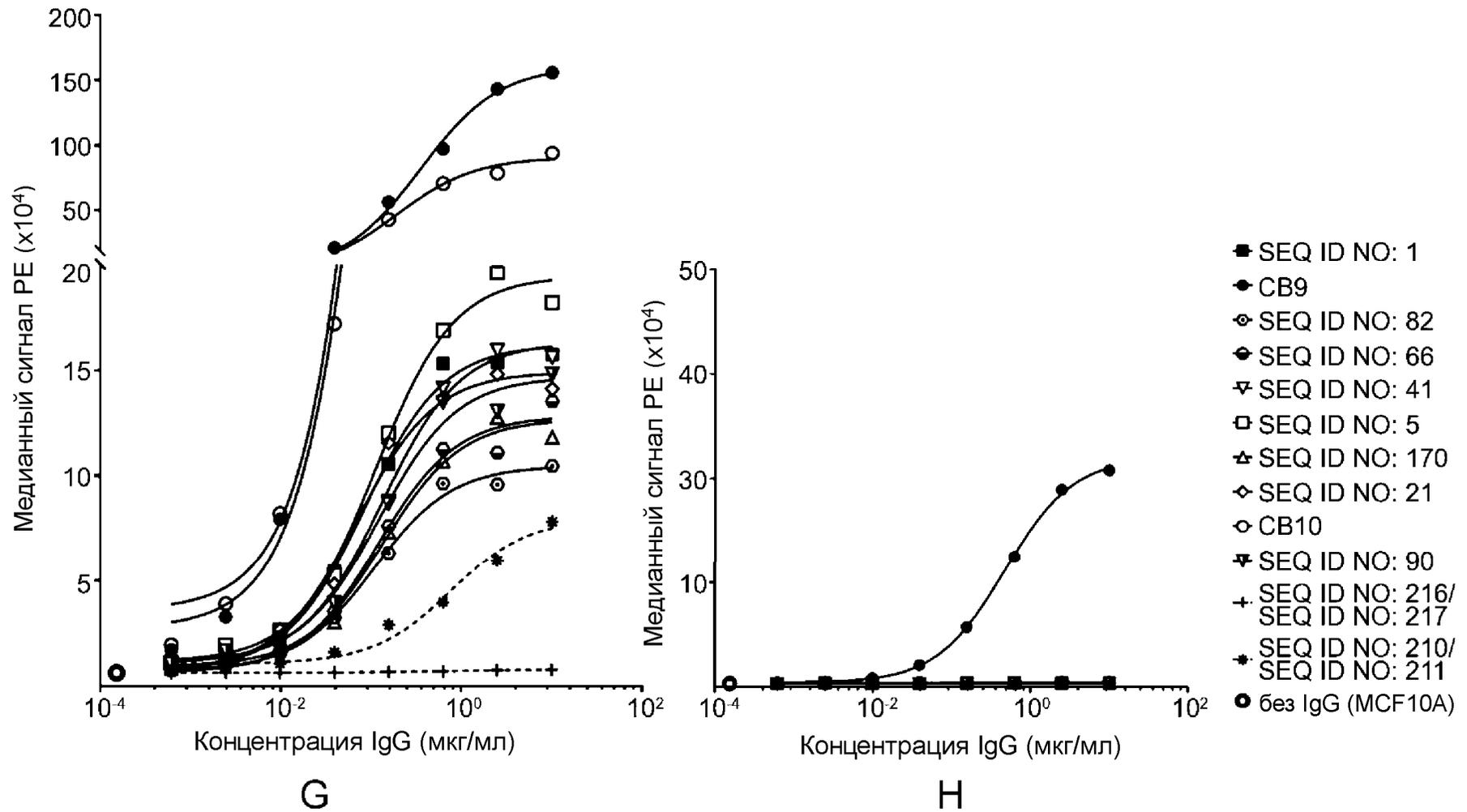


D

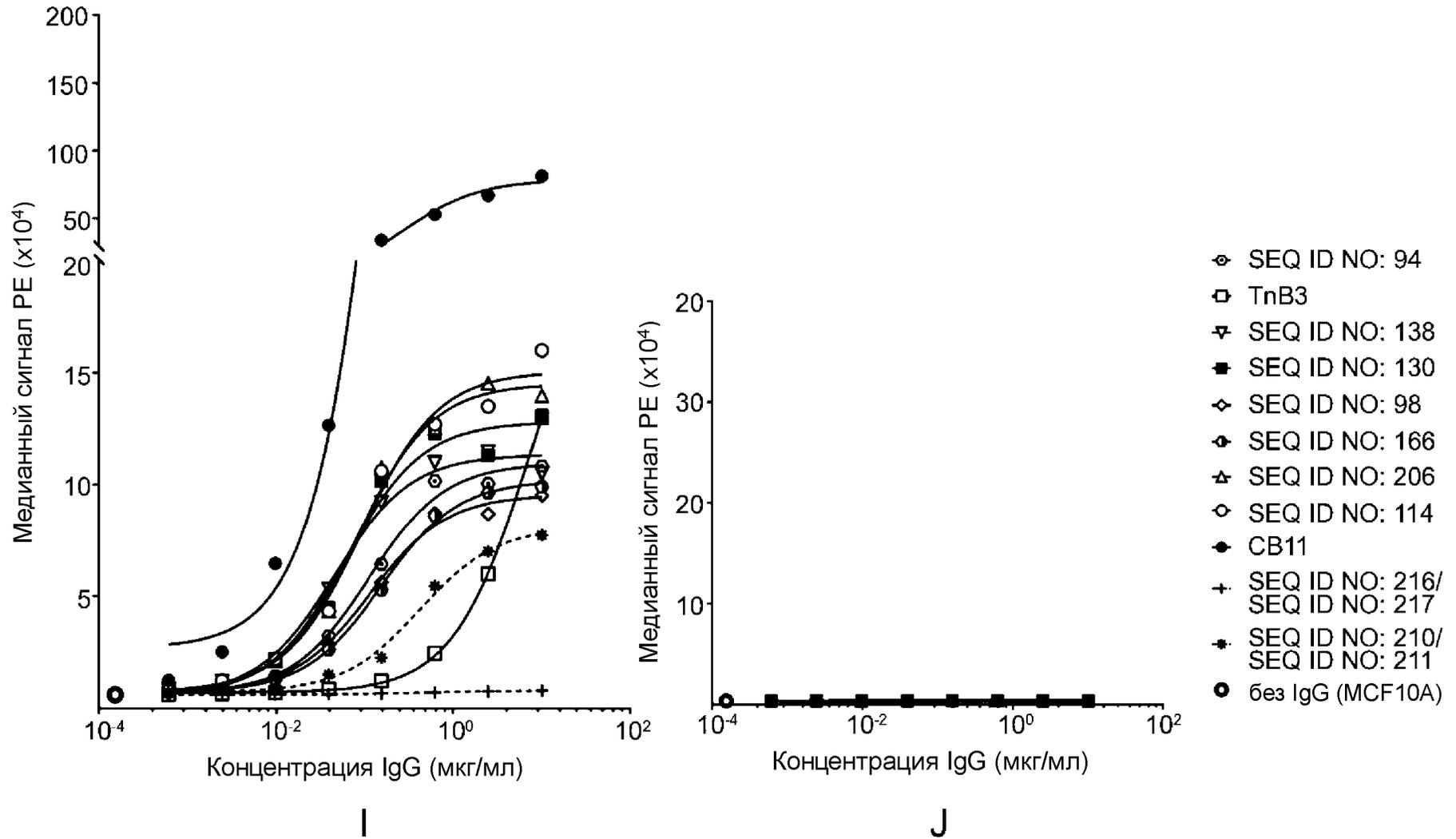
Фиг. 2 (продолжение)



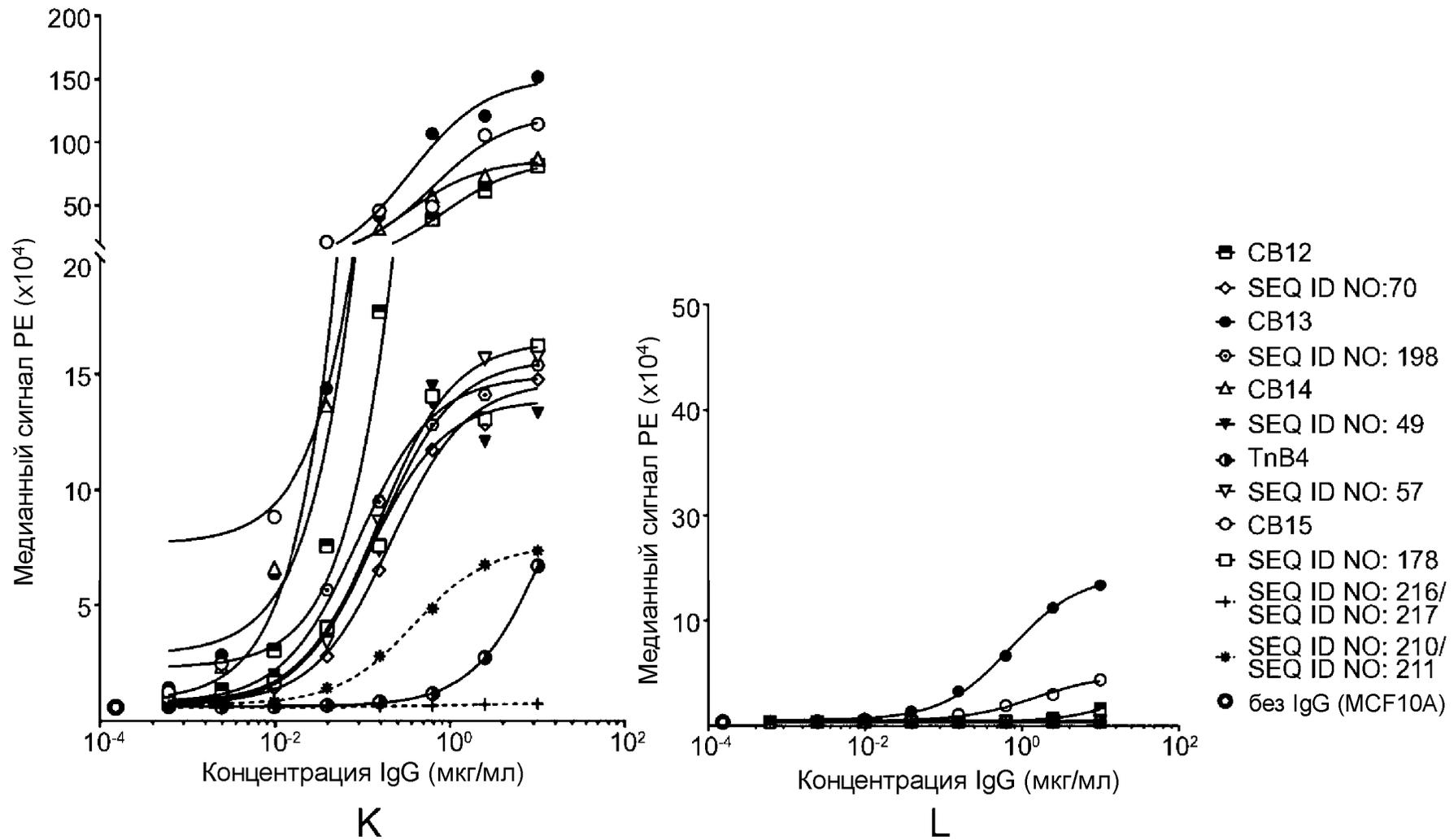
Фиг. 2 (продолжение)



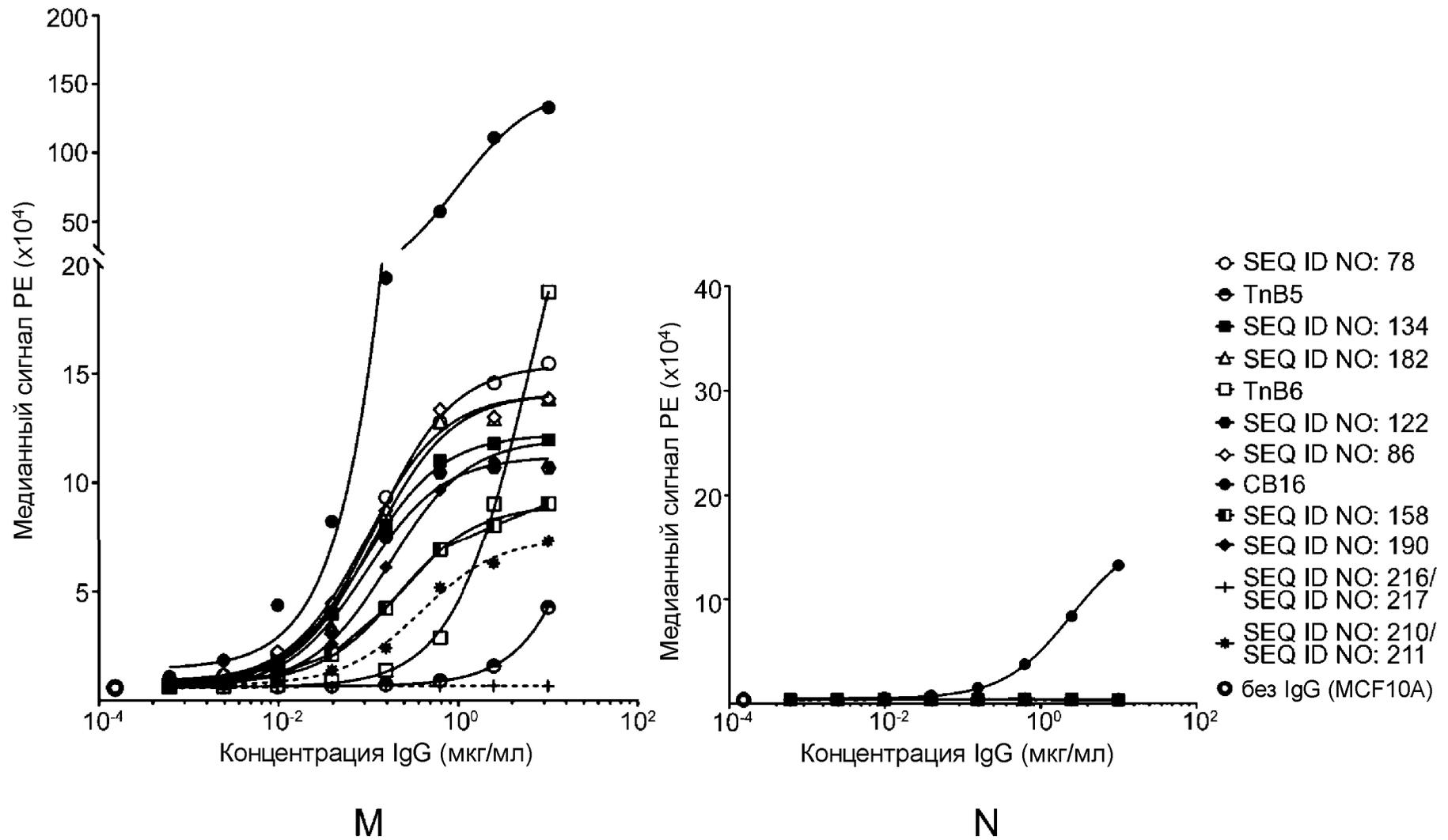
Фиг. 2 (продолжение)



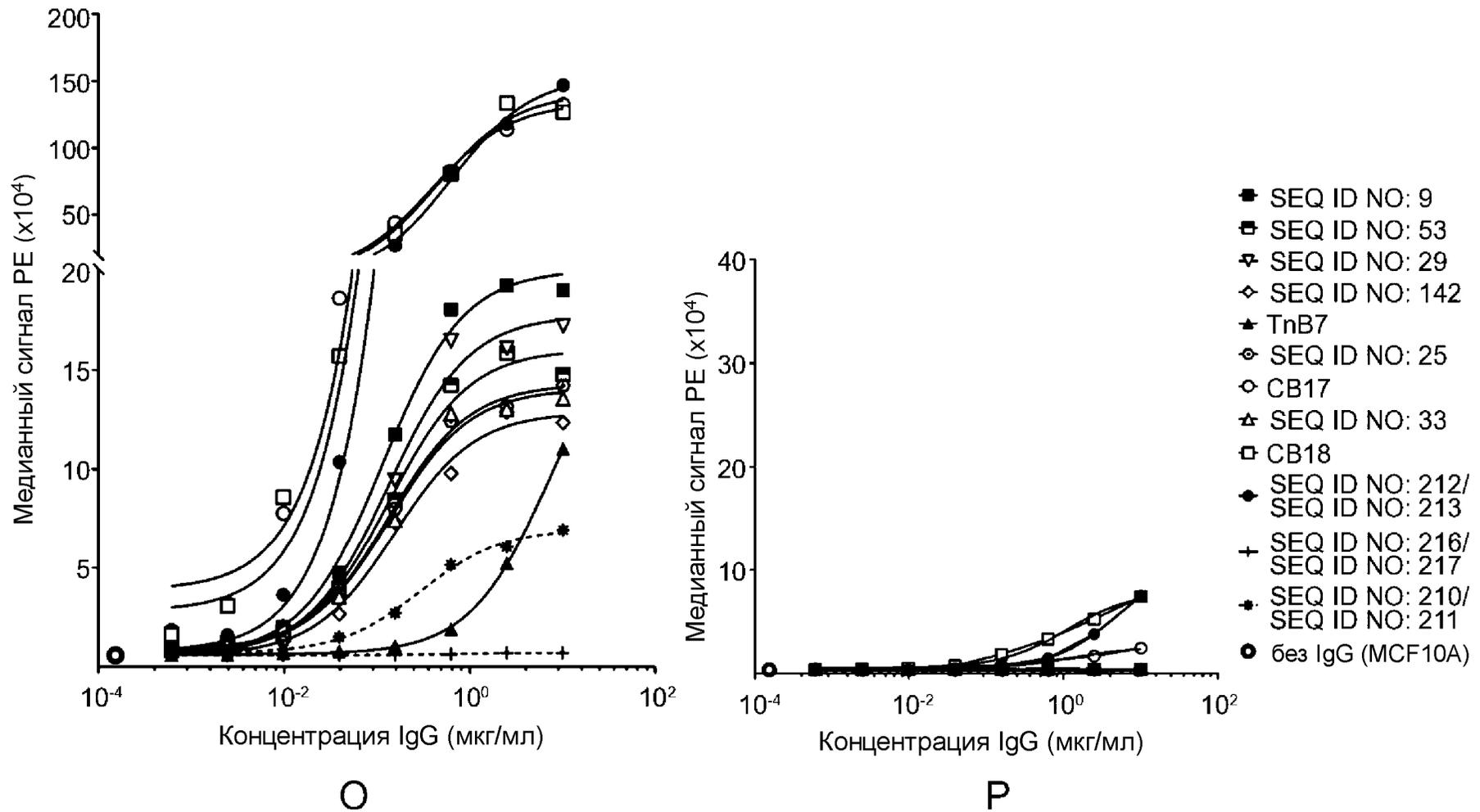
Фиг. 2 (продолжение)



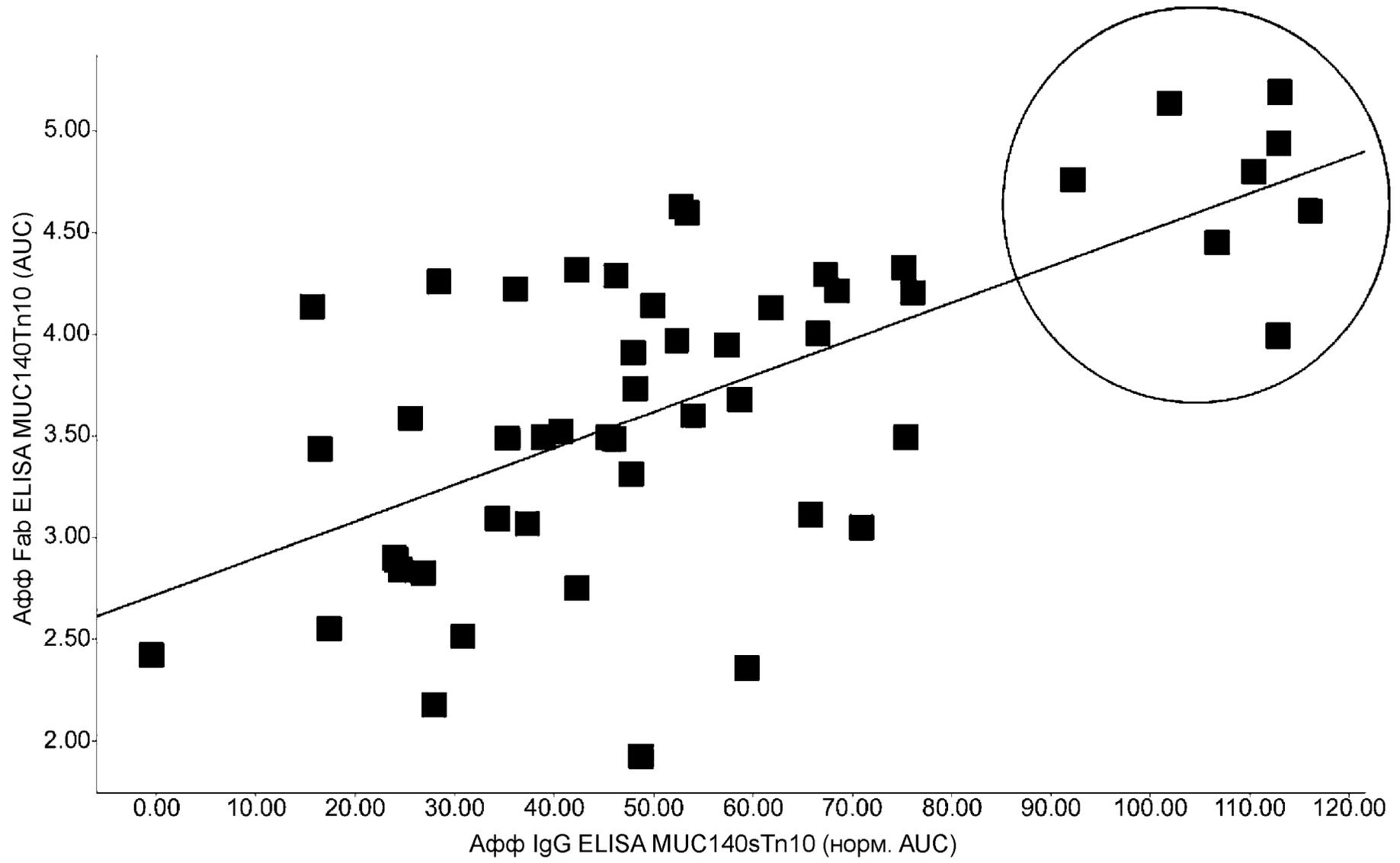
Фиг. 2 (продолжение)



Фиг. 2 (продолжение)



Фиг. 2 (продолжение)



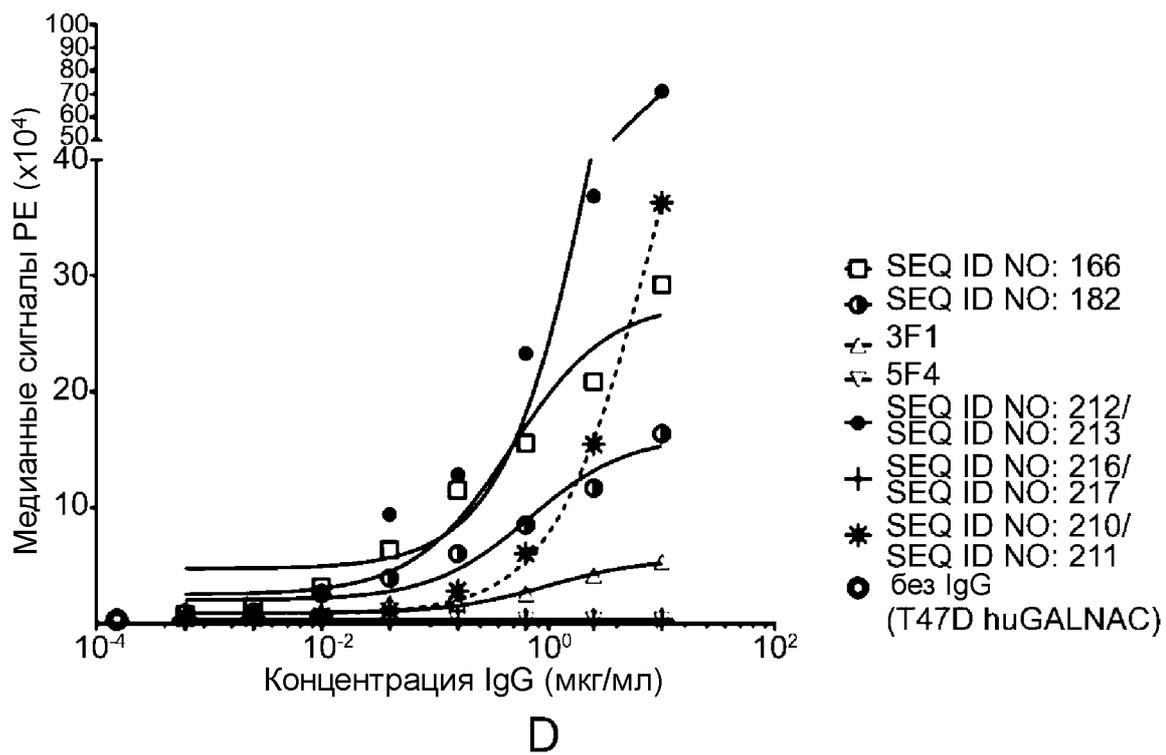
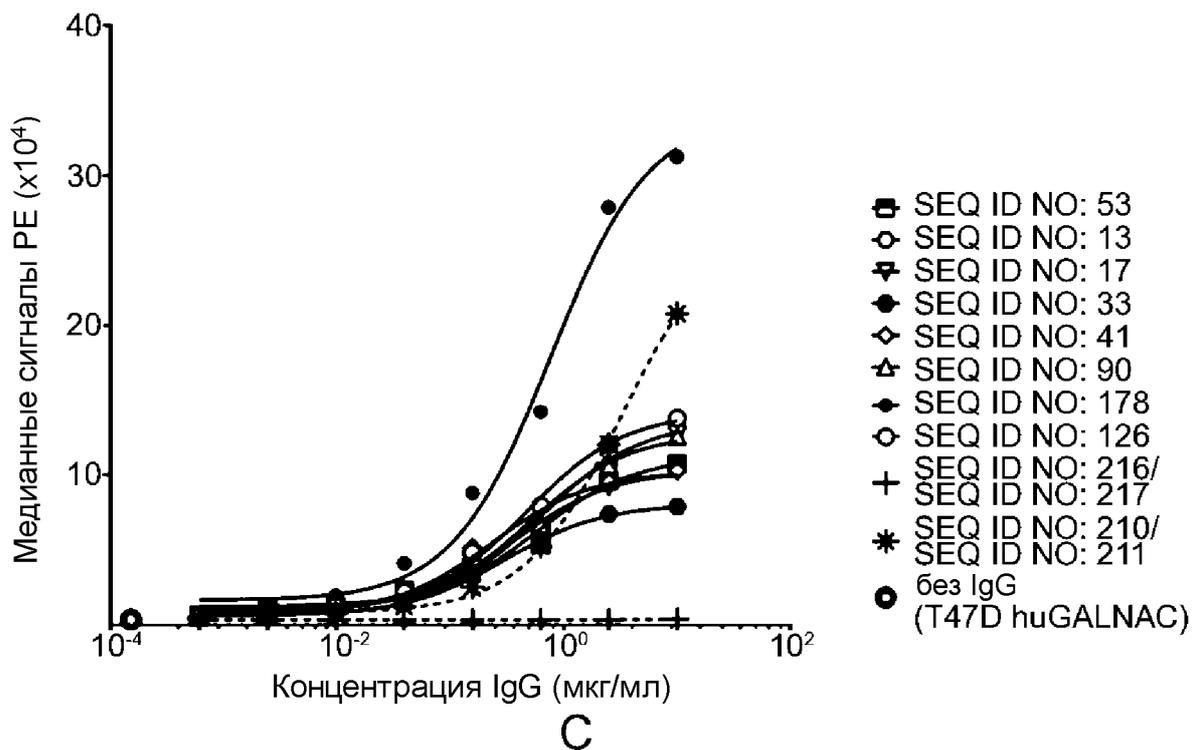
Фиг. 3

ЕС50 к гликопептидам MUC1-Tn в массиве (мкг/мл)												
SEQ ID NO	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
78			37.930	0.034				0.032	0.032		0.041	
1			73.990	0.033				0.040	0.044		0.046	
82				0.145				0.196	0.167		0.227	
86				0.057				0.061	0.050		0.068	
90				0.118				0.120	0.102		0.126	
9			21.620	0.031			63.970	0.034	0.039		0.041	
13				0.153				0.145	0.134		0.158	
118				0.097				0.142	0.102		0.143	
94				0.034				0.033	0.033		0.040	
98				0.116				0.263	0.102		0.395	
102				0.087				0.101	0.102		0.111	
106			99.300	0.037				0.036	0.032		0.043	
110				0.127				0.153	0.139		0.164	
114				0.087				0.085	0.076		0.090	
17				0.098				0.104	0.102		0.126	
142				0.089				0.108	0.091		0.126	
134				0.110				0.113	0.095		0.131	
138				0.116				0.106	0.096		0.123	
122				0.108				0.121	0.100		0.133	
126				0.143				0.168	0.153		0.195	
21				0.051				0.061	0.058		0.071	
146				0.081				0.104	0.086		0.116	
154				0.130				0.162	0.106		0.196	
158				0.095				0.242	0.088		0.235	
25			38.640	0.100				0.113	0.119		0.129	
41				0.100				0.114	0.113		0.134	
170				0.116				0.123	0.127		0.141	
198				0.111				0.121	0.121		0.137	
194				0.100				0.099	0.082		0.109	
178				0.103				0.095	0.090		0.108	
33				0.076				0.079	0.071		0.088	
62				0.042				0.070	0.045		0.097	
202				0.104				0.125	0.119		0.142	
190				0.102				0.108	0.120		0.122	
150				0.126				0.135	0.098		0.157	
70				0.127				0.149	0.151		0.161	
53				0.112				0.122	0.126		0.131	
29				0.104				0.121	0.118		0.126	
5				0.116				0.123	0.113		0.127	
45			52.180	0.084				0.088	0.083		0.093	
162				0.037				0.043	0.037		0.063	
66				0.110				0.123	0.123		0.138	
182				0.093				0.098	0.085		0.110	
174				0.178				0.174	0.144		0.192	
130				0.125				0.116	0.117		0.140	
74				0.111				0.118	0.096		0.137	
206				0.068				0.084	0.066		0.088	
57				0.112				0.114	0.109		0.123	
166				0.108				1.855	0.095		1.680	
37				0.157				0.144	0.130		0.158	
186				0.118				0.203	0.132		0.213	
49				0.102				0.124	0.120		0.132	

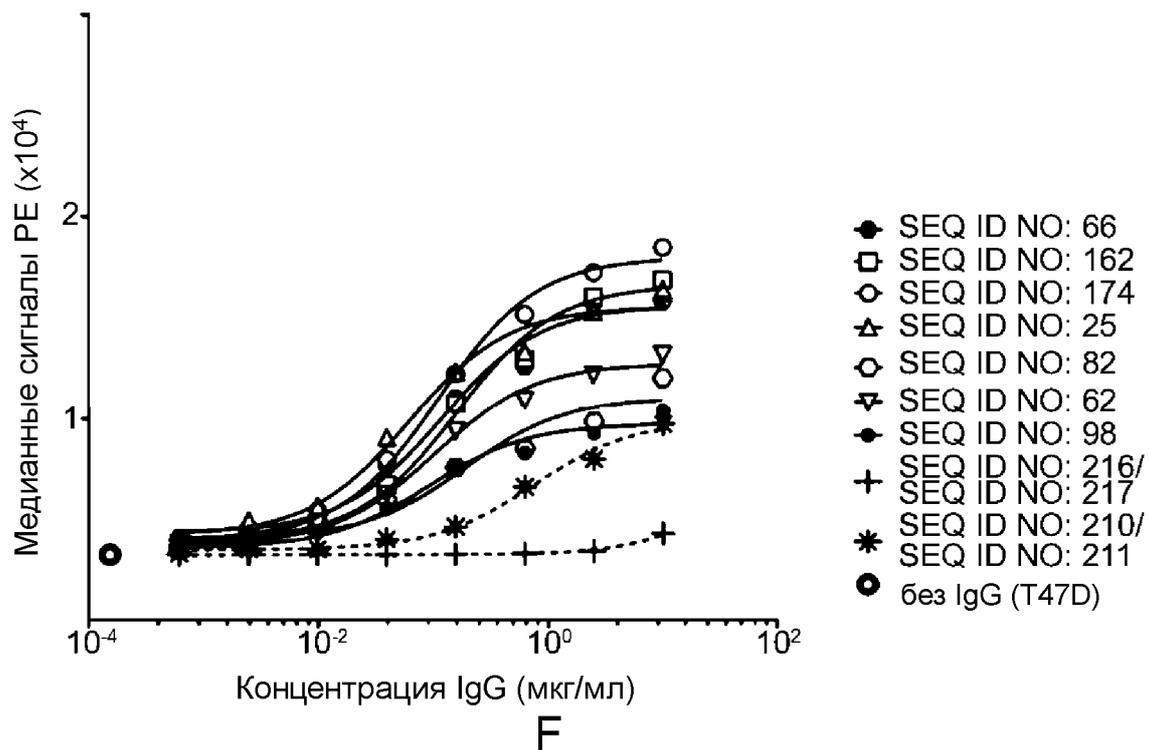
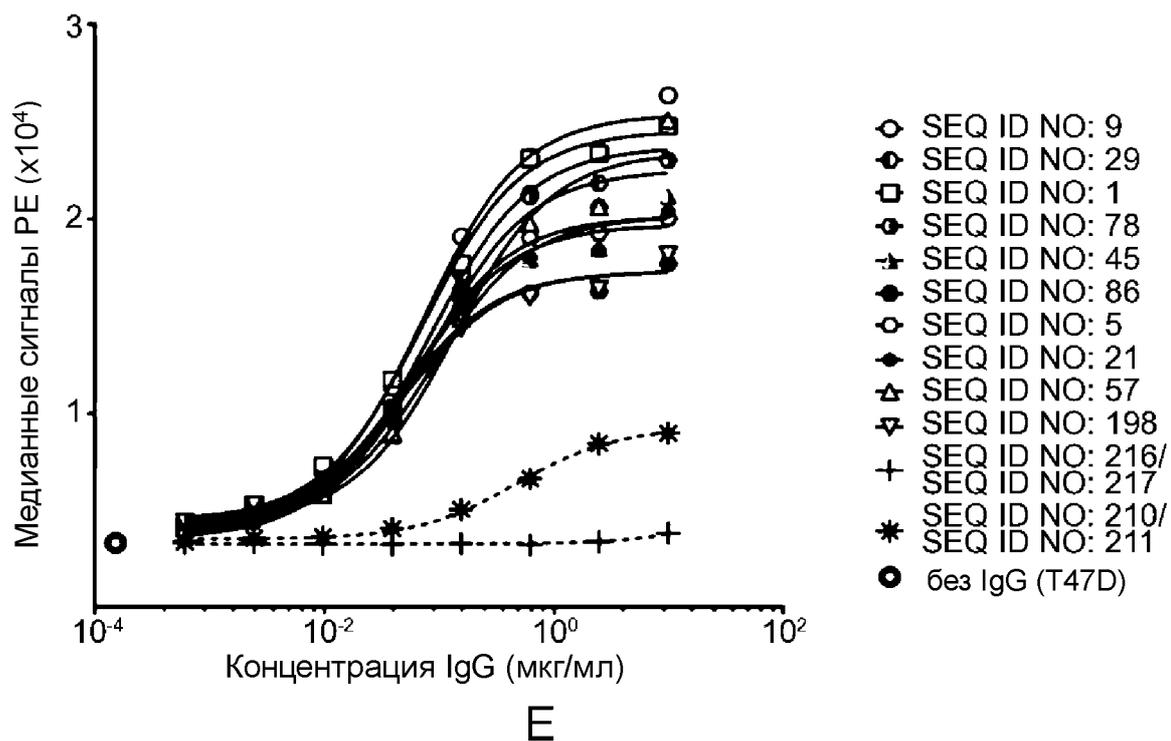
Фиг. 4

ЕС50 к гликопептидам MUC1-STn в массиве (мкг/мл)											
S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
			0.039					0.067		0.477	
			0.038					0.122		0.711	
			0.173					0.830		58.640	
			0.074					0.105		13.070	
			0.126					0.207		67.390	
			0.031					0.046		0.053	
			0.156					0.279		15.860	
			0.123					0.363			
			0.040					0.116		9.355	
			0.131					0.869		55.260	
			0.095					0.223		7.146	
			0.042					0.078		7.894	
			0.155					0.363		33.690	
			0.094					0.174		19.340	
			0.120					0.256		97.480	
			0.130					0.435			
			0.122					0.253		31.990	
			0.095					0.178			
0.339			0.144					0.583			
			0.160					0.286		46.900	
			0.066					0.138		8.118	
			0.095					0.358			
			0.177					12.16			
			0.148					1.414			
			0.110					0.216		37.580	
			0.117					0.290			
			0.124					0.187		20.320	
			0.128					0.201		14.980	
			0.127					1.129		34.580	
			0.098					0.108		0.335	
			0.088					0.197		54.780	
			0.042					0.335		80.710	
			0.116					0.277			
			0.108					0.323		42.810	
			0.148					0.294		14.400	
			0.140					0.306		80.320	
			0.135					0.227		24.020	
			0.118					0.220		6.965	
			0.120					0.137		0.296	
			0.089					0.135		4.064	
			0.045					0.226		71.510	
			0.118					0.494		40.920	
			0.103					0.227		2.103	
			0.204					0.269		22.870	
			0.137					0.230		27.220	
			0.131					0.337			
			0.077					0.122		14.020	
			0.119					0.160		0.939	
			0.151					0.550		134.500	
			0.156					0.269			
			0.137					0.314			
			0.115					0.271		85.210	

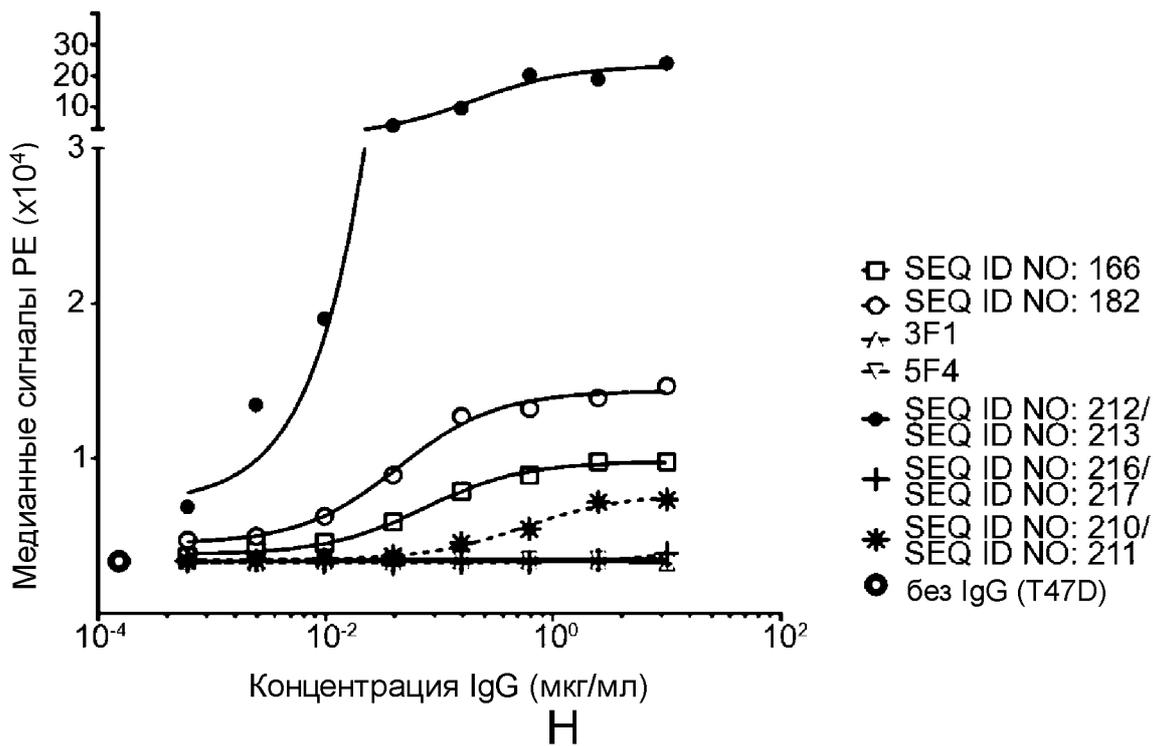
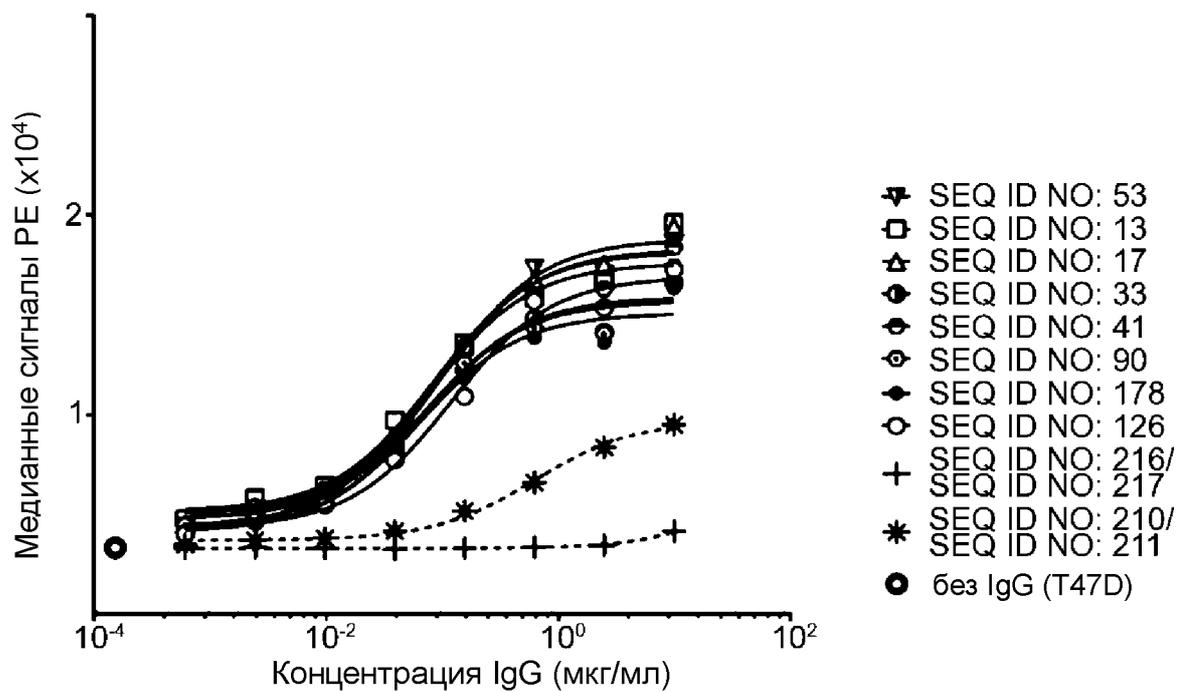
Фиг. 4 (продолжение)



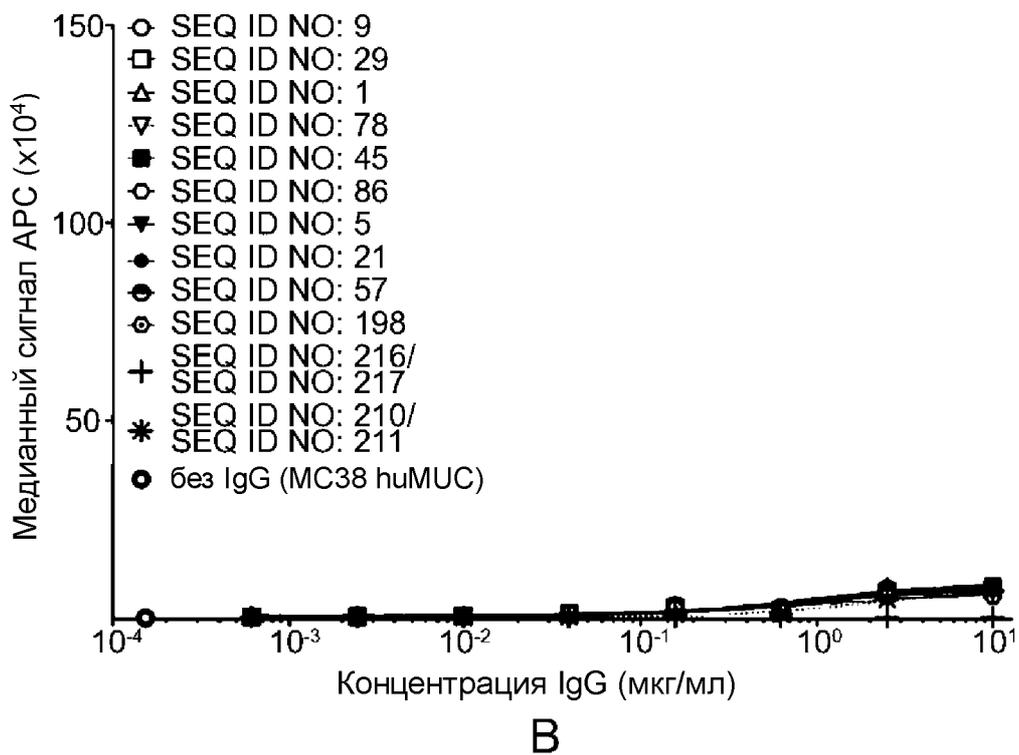
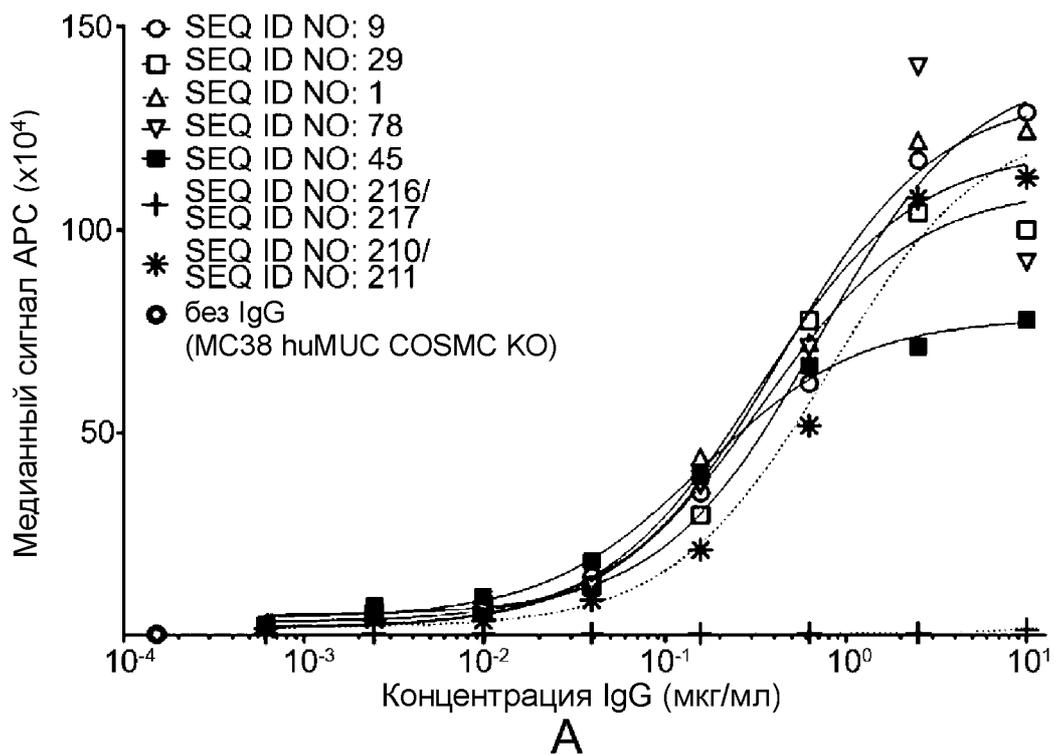
Фиг. 5 (продолжение)



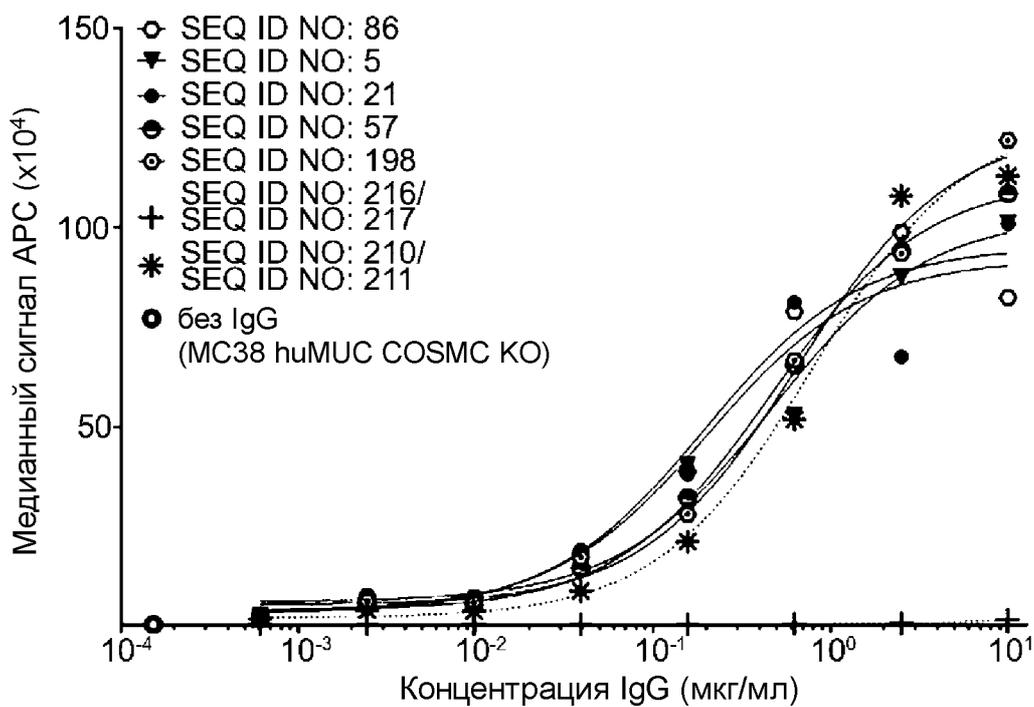
Фиг. 5 (продолжение)



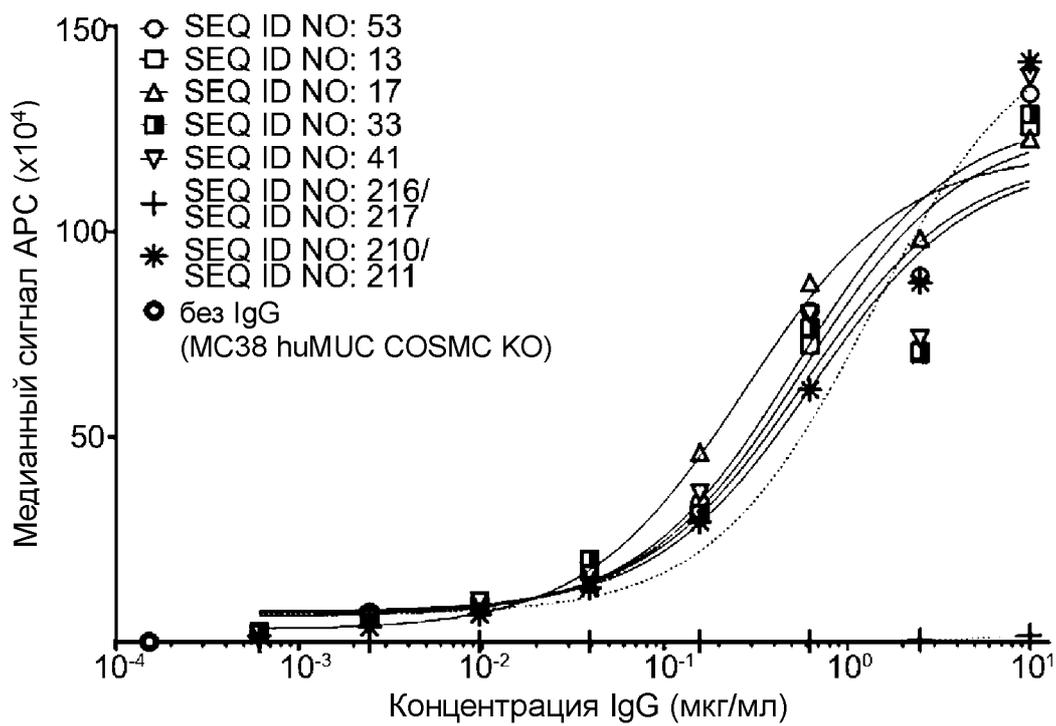
Фиг. 5 (продолжение)



Фиг. 6

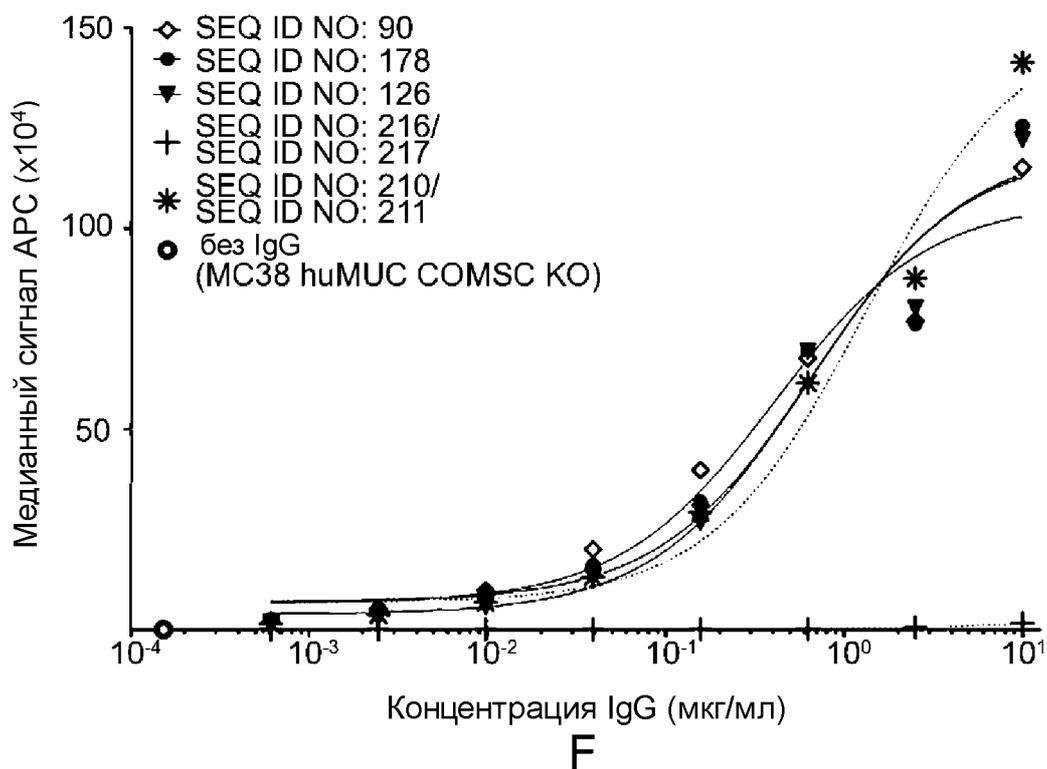
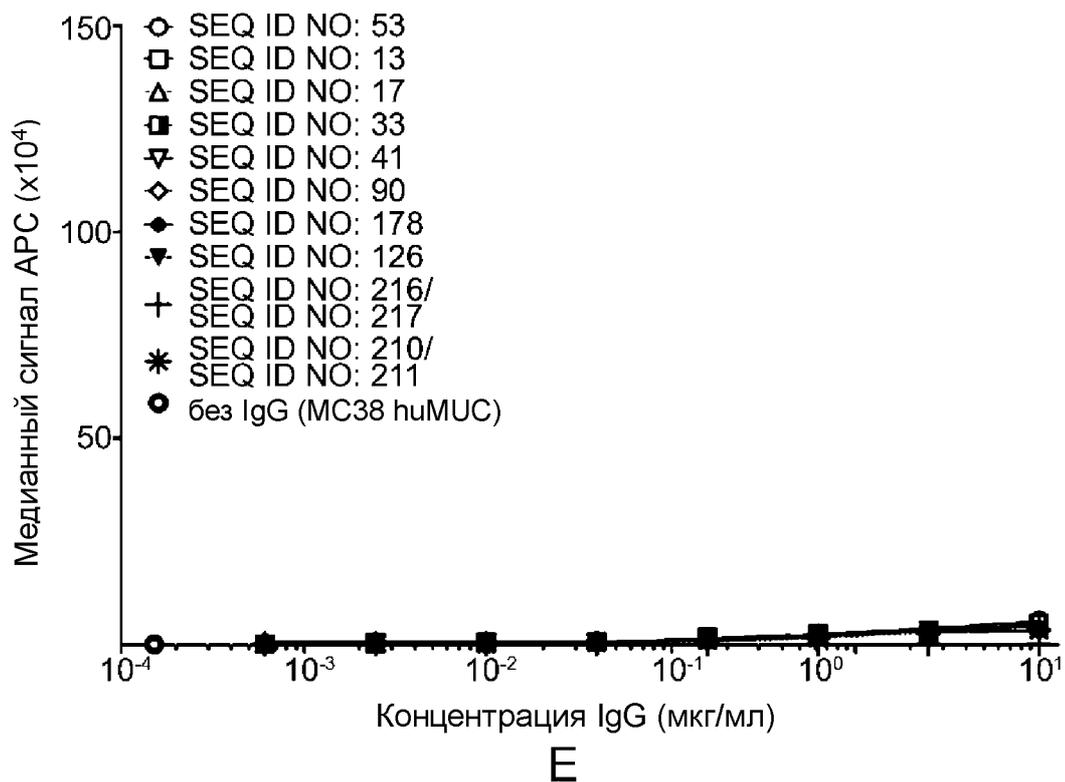


C

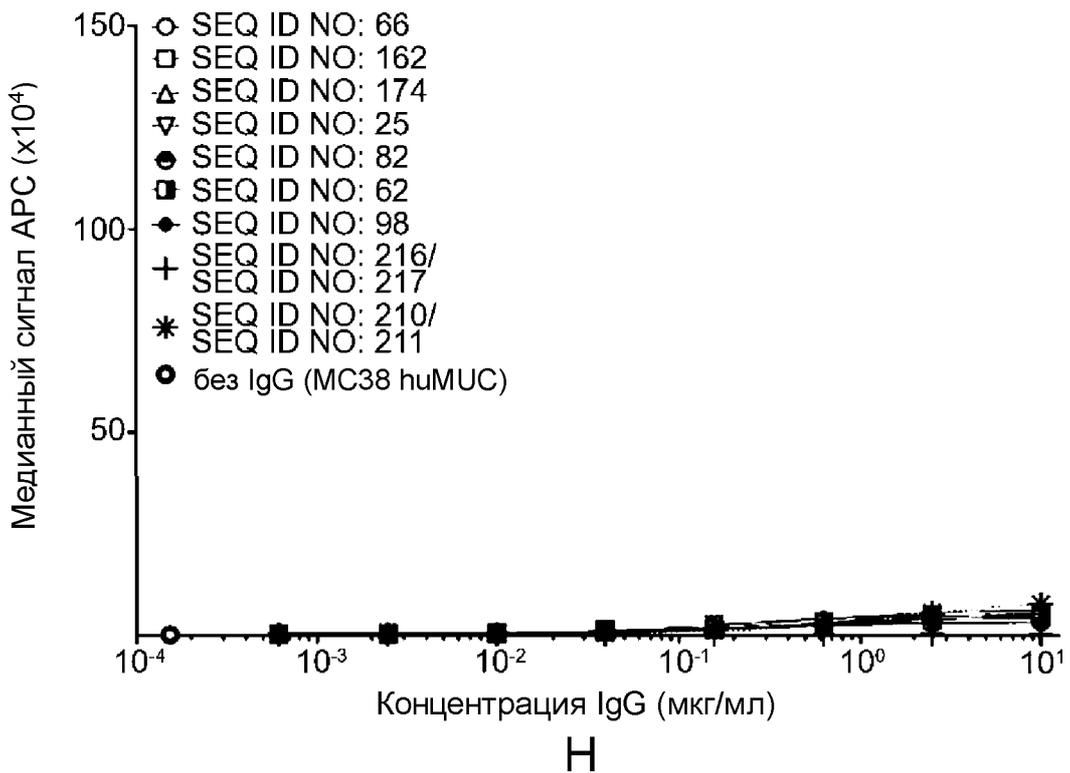
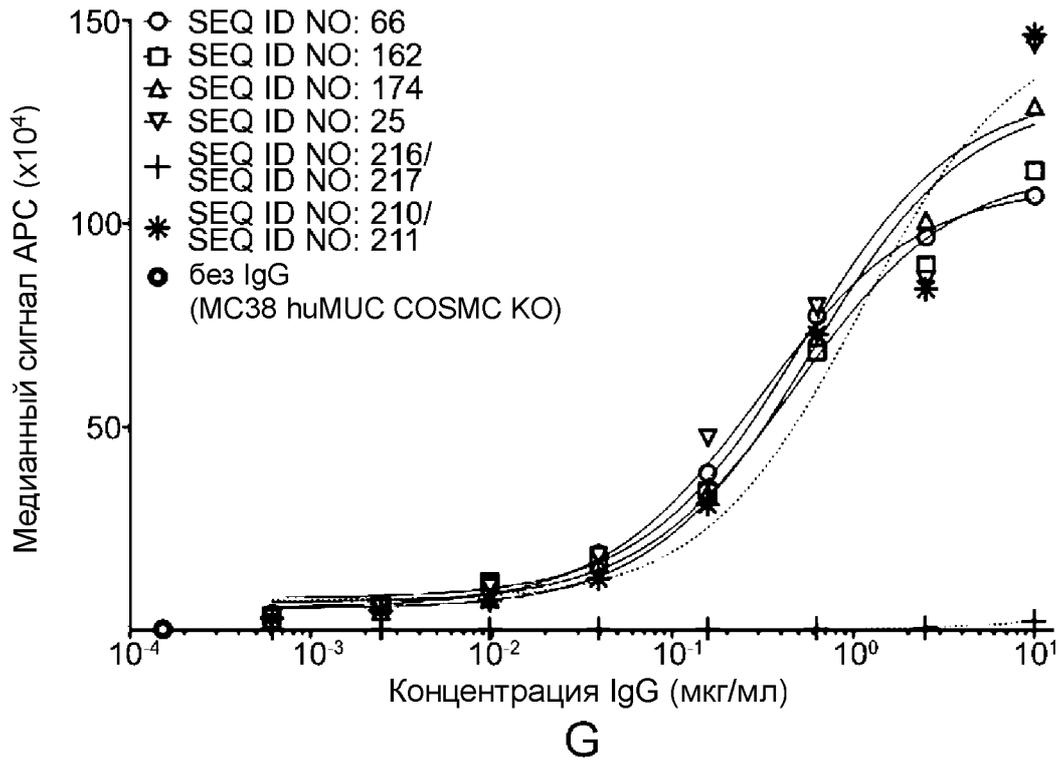


D

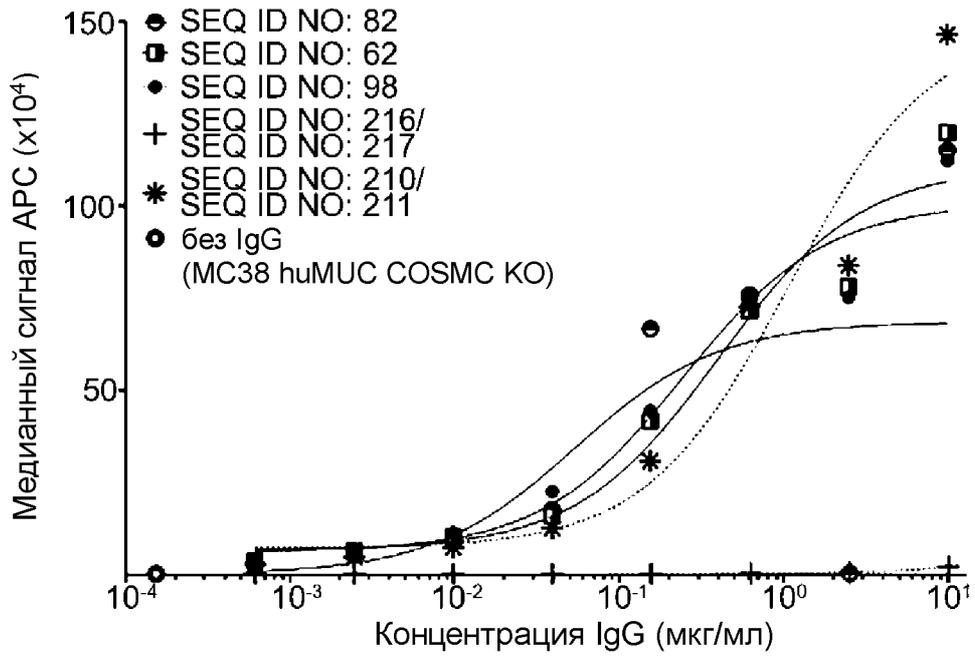
Фиг. 6 (продолжение)



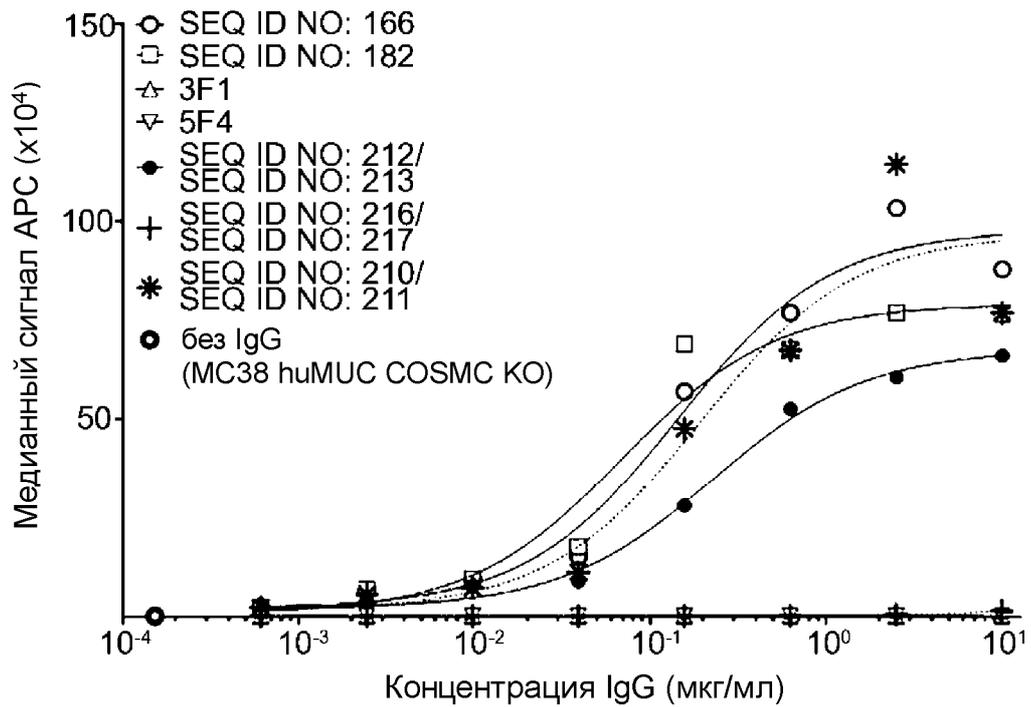
Фиг. 6 (продолжение)



Фиг. 6 (продолжение)

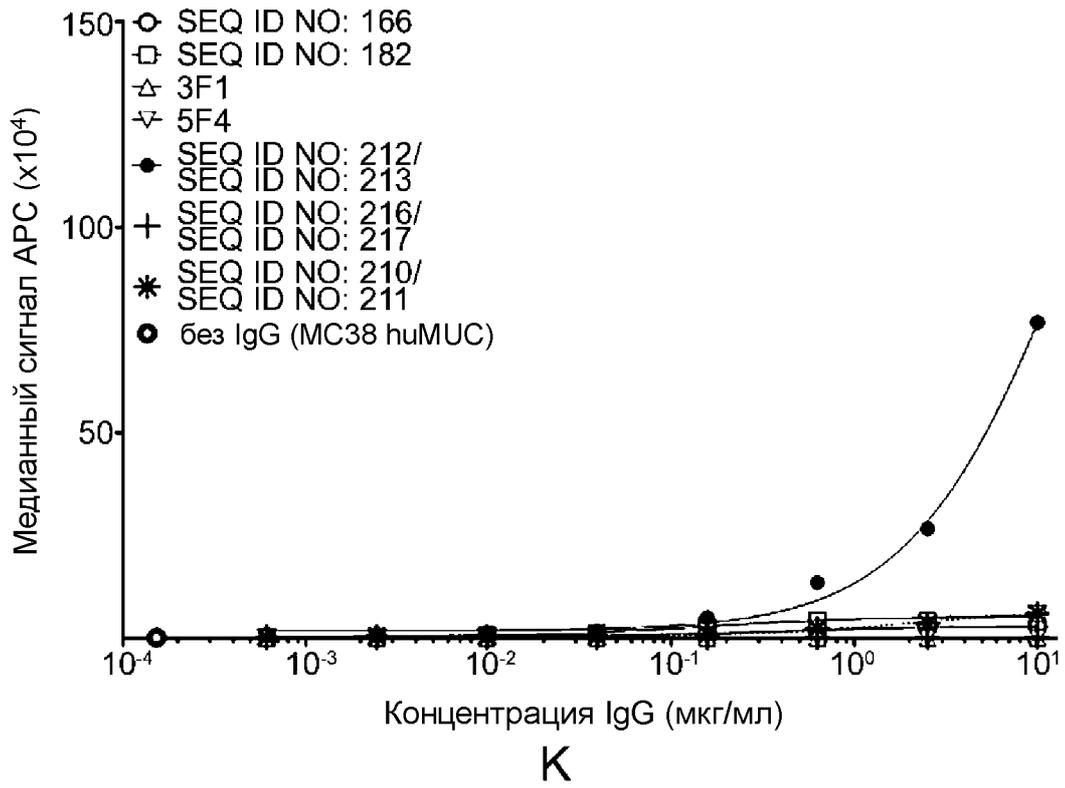


I



J

Фиг. 6 (продолжение)



Фиг. 6 (продолжение)