

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047760**

(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К  
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении  
**Версия исправления: 1 (W1 B1)  
исправления в описании: стр.1**

(51) Int. Cl. **C07K 16/30** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(48) Дата публикации исправления  
**2024.10.09, Бюллетень №10'2024**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.09.05**

(21) Номер заявки  
**202191821**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.12.27**

---

**(54) ГРУППЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ КЛАУДИН 18.2, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

---

(31) **PCT/CN2018/125052;  
PCT/CN2019/095827**

(32) **2018.12.28; 2019.07.12**

(33) **CN**

(43) **2021.10.05**

(86) **PCT/CN2019/129017**

(87) **WO 2020/135674 2020.07.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НАНЬЦЗИН ДЖЕНСКРИПТ  
БАЙОТЕК КО., ЛТД.; НАНЬЦЗИН  
ЛЕДЖЕНД БАЙОТЕК КО., ЛТД. (CN)**

(56) **CN-A-103509114  
CN-A-105073777  
US-A1-2018326059  
WO-A1-2018006882  
CN-A-104379166  
EP-A1-3401334**

**SINGH, P. et al. "Anti-claudin 18.2 antibody  
as new targeted therapy for advanced gastric cancer"  
Journal of Hematology & Oncology, Vol. 10, No. 1, 12  
May 2017 (2017-05-12), the whole document  
WOLL, S. et al. "Claudin 18.2 is a target  
for IMAB362 antibody in pancreatic neoplasms"  
Cancer Therapy, Vol. 134, No. 3, 20 November 2013  
(2013-11-20), the whole document**

(72) Изобретатель:  
**Инь Люсун, Чжоу Телинь, Фан Чжо,  
Лю Юн, Чжуан Цючуань, Ву Бо (CN),  
Фань Сяоху (CA), Чжан Циншань,  
Чжао Дань, Мао Цзе (CN)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

---

(57) Изобретение раскрывает связывающие группы, такие как антитела, специфически связывающиеся с клаудином 18.2, и химерные рецепторы антигена, содержащие такие связывающие группы. Кроме того, предлагаются сконструированные иммунные клетки (такие как Т-клетки), содержащие химерные рецепторы антигена к клаудину 18.2. Также раскрываются способы лечения опухоли или рака, экспрессирующих клаудин 18.2, с использованием связывающих групп, химерных рецепторов антигена и сконструированных иммунных клеток.

**B9**

**047760**

**047760**

**B9**

Заявка на данный патент притязает на приоритет согласно международной патентной заявке № PCT/CN2018/125052, поданной 28 декабря 2018 г., и международной патентной заявке № PCT/CN2019/095827, поданной 12 июля 2019 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылок.

#### Область техники

Настоящее изобретение относится к областям молекулярной биологии, клеточной биологии и онкологической биологии, в частности относится к антителам, рецепторам химерных антигенов и сконструированным иммунным клеткам, которые имеют мишенью клаудин 18.2, и способам их использования.

#### Уровень техники

Клаудины представляют собой семейство белков клеточной поверхности, которые устанавливают параклеточный барьер и контролируют поток молекул между клетками, играя важную роль в клеточной сигнализации и поддержании эпителиальной полярности клеток (Singh et al., (2010) *J Oncol* 2010: 541957). Каждая молекула клаудина имеет четыре трансмембранных сегмента с двумя внеклеточными петлями, а также N- и C-концы, расположенные в цитоплазме. У людей было обнаружено и описано 24 элемента семейства клаудинов. Эти элементы экспрессируются в различных тканях, и их измененные функции связывают с образованием рака. Например, изменения уровня экспрессии клаудина 1, клаудина 18 и клаудина 10 связывают с раком толстой кишки, раком желудка и гепатоцеллюлярной карциномой соответственно, и, таким образом, клаудины стали многообещающими мишенями для терапевтических стратегий (Swisshelm et al., (2005) *Adv Drug Deliv Rev* 57(6): 919-928).

Клаудин 18 (CLDN18) имеет два варианта сплайсинга, клаудин 18.1 (CLDN18.1) и клаудин 18.2 (CLDN18.2), которые отличаются в N-концевой части. В здоровых тканях не обнаруживается экспрессия клаудина 18.2, за исключением желудка, где клаудин 18.2 экспрессируется исключительно на короткоживущих дифференцированных эпителиальных клетках желудка. Однако, он сохраняется во время злокачественной трансформации и, таким образом, часто отображается на поверхности раковых клеток желудка человека. Кроме того, этот белок эктопически активизируется на значительных уровнях в аденокарциномах пищевода, поджелудочной железы и легких (Niimi et al., (2001) *Mol Cell Biol* 21(21): 7380-7390; Tanaka et al. (2011) *J Histochem Cytochem* 59(10): 942-952; Micke et al., (2014) *Int J Cancer* 135(9): 2206-2214; Shimobaba et al., (2016) *Biochim Biophys Acta* 1863(6 Pt A): 1170-1178; Singh et al, (2017) *J Hematol Oncol* 10(1): 105; Tokumitsu et al., (2017) *Cytopathology* 28(2): 116-121).

Открытые внеклеточные петли и ограниченная экспрессия клаудина 18.2 делают его многообещающей мишенью для иммунотерапии рака. Антитела к клаудину 18.2 и химерные рецепторы антигенов (CARs) разрабатываются и изучаются уже многие годы. Например, IMAB362 (клаудиксимаб, золбетуксимаб), химерное моноклональное антитело IgG1, изучается в многочисленных клинических испытаниях для лечения пациентов с раком желудка и пищевода на поздних стадиях (Sahin et al, (2017) *Journal of Hematology & Oncology* 10: 105). Кроме того, проходят клинические испытания терапии Т-клетками химерных рецепторов антигенов (CAR-T cell) CARsgen к клаудину 18.2.

В отличие от терапии антителами, клеточная терапия CAR-T позволяет обойти потребность в активной иммунизации и, следовательно, обладает потенциальной эффективностью у пациентов с ослабленным иммунитетом, страдающих раком. CAR нового поколения содержат внеклеточные производные от иммуноглобулина тяжелые и легкие цепи, домен активации Т-клеток (как правило, включающий дзета-цепочку комплекса CD3), и один или более химерных доменов из костимулирующих белков. Они распознают антигены опухоли независимо от HLA и запускают интенсивную пролиферацию CAR-T клеток после связывании антигенов (Carl H. June, (2018) *N Engl J Med*, 379:64-73).

Хотя Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) недавно одобрило клетки CD19 CAR-T для лечения рака В-клеток, и имеются сотни текущих клинических исследований по всему миру с использованием CAR-T, большинство из них нацелены на лечение рака крови. В исследованиях солидных опухолей CAR-T используются в меньшей степени, при этом около половины исследований основано на клеточной терапии с участием других платформ, таких как НК-клетки.

Как солидная опухоль, связанная с клаудином 18.2, рак желудка является четвертой (у мужчин) и пятой (у женщин) наиболее распространенной причиной смерти от рака в развитых странах, а рак поджелудочной железы обычно диагностируется на поздней стадии, когда у пациентов крайне неблагоприятный прогноз. В данной области по-прежнему существует потребность в дополнительных группах, связывающих клаудин 18.2, и химерных рецепторах антигенов (CAR) с более желательными фармацевтическими свойствами.

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение раскрывает группы, связывающие клаудин 18.2, такие как антитела к клаудину 18.2 или их группы, связывающие антигены.

Настоящее изобретение раскрывает связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) вариабельный участок тяжелой цепи (VH), содержащий (1) CDR1 тяжелой цепи (CDR1 VH), содержащий  $X_1X_2X_3X_4X_5$ , где  $X_1$  - это S или N;  $X_2$  - это H, Y или F;  $X_3$  - это N или G;  $X_4$  - это M, I или L; и  $X_5$  - это H или N (SEQ ID NO: 174); (2) CDR2 тяжелой цепи (CDR2 VH), содер-

жащий  $X_6IX_7PGX_8GX_9X_{10}X_{11}YNX_{12}X_{13}FX_{14}X_{15}$ , где  $X_6$  - это Y или W;  $X_7$  - это Y или F;  $X_8$  - это N или D;  $X_9$  - G, R или N;  $X_{10}$  - это T, N или S;  $X_{11}$  - это K, N или Y;  $X_{12}$  - это Q или E;  $X_{13}$  - это K или N;  $X_{14}$  - это T или K; и  $X_{15}$  - это G или A (SEQ ID NO: 175); и (3) CDR3 тяжелой цепи (CDR1 VH3), содержащий  $X_{16}YYGNSFX_{17}X_{18}$ , где  $X_{16}$  - это D или F;  $X_{17}$  - это A или V; и  $X_{18}$  - это Y или N (SEQ ID NO: 176); и/или (6) переменный участок легкой цепи (VL), содержащий (1) CDR1 легкой цепи (VL CDR1), содержащий  $KSSQSLX_{19}NSGNQKNYLT$ , где  $X_{19}$  - это L или F (SEQ ID NO: 186); (2) CDR2 легкой цепи (CDR2 VL), содержащий  $WAX_{20}TRES$ , где  $X_{20}$  - это S или A (SEQ ID NO: 187); и (3) CDR3 легкой цепи (CDR3 VL), содержащий  $QNX_{21}X_{22}X_{23}X_{24}PX_{25}X_{26}$ , где  $X_{21}$  - D, G или N;  $X_{22}$  - это Y или F;  $X_{23}$  - это M, R, S, W, Y или F;  $X_{24}$  - это F или Y;  $X_{25}$  - это F или L; и  $X_{26}$  - это T или P (SEQ ID NO: 188).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащую (1) CDR1 VH, содержащий SHNMH (SEQ ID NO: 69); (2) CDR2 VH, содержащий YIYPGGTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 90); и (3) CDR3 VH, содержащий DYYGNSFAY (SEQ ID № 117) или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащую (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID № 136); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID № 143); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDYRYPFT (SEQ ID № 151) или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VH, содержащие (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 89 и 117 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 90 и 117 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 90 и 117 соответственно; (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 91 и 117 соответственно; (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 71, 92 и 117 соответственно; (6) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 93 и 117 соответственно; (7) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 94 и 118 соответственно; (8) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 73, 95 и 117 соответственно; (9) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 119 соответственно; (10) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 130 соответственно; (11) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 202 и 118 соответственно; (12) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 90 и 117 соответственно; или (13) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 390 и 118 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3 VL, содержащие (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 150 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 151 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 152 соответственно; (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 153 соответственно; (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 154 соответственно; (6) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 155 соответственно; (7) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 156 соответственно; (8) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 157 соответственно; (9) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 144 и 158 соответственно; (10) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 455 соответственно; или (11) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 249 соответственно; или их вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 89 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 150 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 90 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 151 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 90 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 152 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 91 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 153 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически

связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 71, 92 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 154 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 93 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 155 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 94 и 118 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 156 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 73, 95 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 157 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 119 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 144 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 130 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 144 и 158 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 202 и 118 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 455 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 90 и 117 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 153 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержат (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 390 и 118 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 249 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYX<sub>27</sub>X<sub>28</sub>H, где X<sub>27</sub>= N или Y; и X<sub>28</sub> - это M или I (SEQ ID NO: 177); (2) CDR2 VH, содержащий YIX<sub>29</sub>PX<sub>30</sub>NGGX<sub>31</sub>X<sub>32</sub>YX<sub>33</sub>X<sub>34</sub>KFX<sub>35</sub>X<sub>36</sub>, где X<sub>29</sub> - это Y, S или D; X<sub>30</sub> - это G или F; X<sub>31</sub> - это T или S; X<sub>32</sub> - это N, Y или R; X<sub>33</sub> - это S или N; X<sub>34</sub> - это Q или L; X<sub>35</sub> - это K, R или E; X<sub>36</sub> - это G или D (SEQ ID NO: 178); и (3) CDR3 VH, содержащий X<sub>37</sub>RX<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>Y, где X<sub>37</sub> - это G или L; X<sub>38</sub> - это G или F; X<sub>39</sub> - это F или L; X<sub>40</sub> - это A или T (SEQ ID NO: 179); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLX<sub>41</sub>NX<sub>42</sub>GNQX<sub>43</sub>NYLX<sub>44</sub>, где X<sub>41</sub> - это F или L; X<sub>42</sub> - это T или S; X<sub>43</sub> - K или E; и X<sub>44</sub> - это T или I (SEQ ID NO: 189); (2) CDR2 VL, содержащий RASTRX<sub>45</sub>S, где X<sub>45</sub> - это E, D или Q (SEQ ID NO: 190); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDX<sub>46</sub>SYPLT, где X<sub>46</sub> - это F или Y (SEQ ID NO: 191).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYNIH (SEQ ID NO: 75); (2) CDR2 VH, содержащий YI-YPGNGGTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 90); и (3) CDR3 VH, содержащий GRGFAY (SEQ ID № 120) или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 137); (2) CDR2 VL, содержащий RASTRES (SEQ ID NO: 145); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 160) или его вариант, содержащий до 5



жат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 145 и 160 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий X<sub>47</sub>YGVX<sub>48</sub>, где X<sub>47</sub> - это T, S или R и X<sub>48</sub>, H или S (SEQ ID NO: 180); (2) а CDR2 VH, содержащий VIWX<sub>49</sub>X<sub>50</sub>GX<sub>51</sub>TX<sub>52</sub>YX<sub>53</sub>X<sub>54</sub>X<sub>55</sub>X<sub>56</sub>X<sub>57</sub>S, где X<sub>49</sub> - это A, G или S; X<sub>50</sub> - это G или D; X<sub>51</sub> - это S или N; X<sub>52</sub> - это N или D; X<sub>53</sub> - это N или H; X<sub>54</sub> - это S или A; X<sub>55</sub> - это A или T; X<sub>56</sub> - это L или F; и X<sub>57</sub> - это M или I (SEQ ID NO: 181); и (3) CDR3 VH, содержащий X<sub>58</sub>X<sub>59</sub>X<sub>60</sub>X<sub>61</sub>GNX<sub>62</sub>X<sub>63</sub>DY, где X<sub>58</sub> - это A или ноль; X<sub>59</sub> - это A, G или V; X<sub>60</sub> - это Y или R; X<sub>61</sub> - это Y, F или ноль; X<sub>62</sub> - это A, Q или S; и X<sub>63</sub> - это L, F или M (SEQ ID NO: 182); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQX<sub>64</sub>LLNSGNQKX<sub>65</sub>YLT, где X<sub>64</sub> - это T или S; и X<sub>65</sub> - это N или S (SEQ ID NO: 192); (2) CDR2 VL, содержащий WASTX<sub>66</sub>X<sub>67</sub>S, где X<sub>66</sub> - это G или R; и X<sub>67</sub> - это E или D (SEQ ID NO: 193); и (3) CDR3 VL, содержащий QNX<sub>68</sub>YX<sub>69</sub>X<sub>70</sub>PX<sub>71</sub>T, где X<sub>68</sub> - это A, D, N, или V; X<sub>69</sub> - это F, S или I; и X<sub>70</sub> - это Y или F; и X<sub>71</sub> - это F или L (SEQ ID NO: 194).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYGVS (SEQ ID NO: 78); (2) CDR2 VH, содержащий VIWAGGSTNYHSALMS (SEQ ID NO: 197); и (3) CDR3 VH, содержащий AAYYGNALDY (SEQ ID NO: 198) или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 136); 2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и 3) CDR3 VL, содержащий QNAYFYPT (SEQ ID NO: 161) или его вариант, содержащий до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 77, 102 и 124 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 103 и 125 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 79, 104 и 126 соответственно; (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 105 и 127 соответственно; или (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, 103 и 125 соответственно, или вариант их, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, которые содержат (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 148 и 161 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 149 и 163 соответственно; или (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 143 и 164 соответственно; или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 77, 102 и 124 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 148 и 161 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 103 и 125 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 79, 104 и 126 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 149 и 163 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 105 и 127 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 143 и 164 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, 103 и 125 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий X<sub>72</sub>X<sub>73</sub>GMH, где X<sub>72</sub> - это S, G или T; и X<sub>73</sub> - это F или S (SEQ ID

NO: 183); (2) CDR2 VH, содержащий YIX<sub>74</sub>X<sub>75</sub>GSX<sub>76</sub>X<sub>77</sub>IX<sub>78</sub>YAX<sub>79</sub>X<sub>80</sub>X<sub>81</sub>X<sub>82</sub>Q где X<sub>74</sub> - это S или N; X<sub>75</sub> - это S, G или T; X<sub>76</sub> - это S, R, T или N; X<sub>77</sub> - это T или P; X<sub>78</sub> - это Y или F; X<sub>79</sub> - это D или H; X<sub>80</sub> - это T или S; X<sub>81</sub> - это V или L; и X<sub>82</sub> - это K или Q (SEQ ID NO: 184), и (3) CDR3 VH, содержащий X<sub>83</sub>YYGNSFX<sub>84</sub>X<sub>85</sub>, где X<sub>83</sub> - это F или I; X<sub>84</sub> - это V, D или A; и X<sub>85</sub> - это Y, N или H (SEQ ID NO: 185); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQX<sub>86</sub>LLNSGNQKNYLT, где X<sub>86</sub> - это S или T (SEQ ID NO: 195); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий QNX<sub>87</sub>YX<sub>88</sub>X<sub>89</sub>PX<sub>90</sub>T, где X<sub>87</sub> - это A, D или N; X<sub>88</sub> - это I, S, T или Y; X<sub>89</sub> - это Y или F; X<sub>90</sub> - это L или V (SEQ ID NO: 196).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SGFTFSSFGMH (SEQ ID NO: 80); (2) CDR2 VH, содержащий YISSGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO: 199); и (3) CDR3 VH, содержащий FYYGNSFAY (SEQ ID NO: 130) или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLNNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 136); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий QNAYSYPYLT (SEQ ID NO: 167) или его вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащие (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 106 и 128 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 81, 107 и 129 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 82, 108 и 130 соответственно; (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 109 и 130 соответственно; (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 83, 110 и 130 соответственно; (6) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 109 и 131 соответственно; (7) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 111 и 132 соответственно; (8) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 84, 112 и 132 соответственно; (9) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 110 и 130 соответственно; или (10) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 81, 391 и 129 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или (б) VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащие (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 165 соответственно; (2) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 166 соответственно; (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 167 соответственно; (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 143 и 168 соответственно; (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 169 соответственно; (6) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 143 и 170 соответственно; (7) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 160 соответственно; (8) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 171 соответственно; (9) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно; (10) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 143 и 167 соответственно; или (11) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 143 и 166 соответственно или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 106 и 128 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 165 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 81, 107 и 129 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 166 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 82, 108 и 130 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 167 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 109 и 130 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 143 и 168 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствуют связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 83, 110 и 130 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат

























следовательности SEQ ID NO: 601 и 602 соответственно; (122) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 603 и 604 соответственно; (123) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 605 и 606 соответственно; (124) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 607 и 608 соответственно; (125) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 609 и 610 соответственно; (126) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 611 и 612 соответственно; (127) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 613 и 614 соответственно; (128) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 615 и 616 соответственно; (129) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 617 и 618 соответственно; (130) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 619 и 620 соответственно; (131) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 621 и 622 соответственно; (132) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 623 и 624 соответственно; (133) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 625 и 626 соответственно; (134) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 627 и 628 соответственно; (135) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 629 и 630 соответственно; (136) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 631 и 632 соответственно; (137) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 633 и 634 соответственно; (138) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 635 и 636 соответственно; (139) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 637 и 638 соответственно; (140) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 639 и 640 соответственно; (141) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 641 и 642 соответственно; (142) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 643 и 644 соответственно; (143) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 645 и 646 соответственно; (144) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 647 и 648 соответственно; (145) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 649 и 650 соответственно; (155) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 651 и 652 соответственно; (156) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 653 и 654 соответственно; (157) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 655 и 656 соответственно; (158) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 657 и 658 соответственно; (159) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 659 и 660 соответственно; (160) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 661 и 662 соответственно; (167) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 663 и 664 соответственно; (168) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 665 и 666 соответственно; (169) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 667 и 668 соответственно; (170) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 669 и 670 соответственно; (171) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 671 и 672 соответственно; (172) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 673 и 674 соответственно; (173) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 675 и 676 соответственно; (174) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 677 и 678 соответственно; (175) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 679 и 680 соответственно.

Настоящее изобретение также раскрывает связывающие группы, конкурирующие со связывающими группами, описанными в настоящем документе за связывание с клаудином 18.2.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем документе связывающие группы не связываются с клаудином 18.1 на обнаруживаемом уровне. В некоторых вариантах осуществления связывающие группы, раскрытые в настоящем изобретении, связываются с клаудином 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 50 раз превышает их аффинность к клаудину 18.1.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении связывающая группа содержит или представляет собой антители. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем изобретении связывающие группы содержат или представляют собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в настоящем изобретении связывающие группы содержат или представляют собой биспецифическое или мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа, раскрытая в настоящем изобретении, выбрана из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv и (scFv)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении связывающая группа представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении связывающая группа представляет собой антитело IgG1, антитело IgG2, антитело IgG3 или антитело IgG4. В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении связывающая группа представляет собой химерное антитело, гуманизированное антитело человеческого антитела или его антиген-связывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем изобретении связывающая группа представляет собой гуманизированное антитело.

Раскрытые в настоящем изобретении антитела могут содержать константную область тяжелой цепи, связанную с С-концом переменного участка тяжелой цепи, и/или константную область легкой цепи, связанную с С-концом переменного участка легкой цепи. Константный участок тяжелой цепи может быть константным участком тяжелой цепи человеческого IgG1, содержащим аминокислотную последовательность, указанную, например, в SEQ ID NO: 388. Константный участок легкой цепи может быть константным участком каппа легкой цепи человека, содержащим аминокислотную последовательность, указанную, например, в SEQ ID NO: 389.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны полинуклеотиды, кодирующие связывающие группы, раскрытые в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны векторы, содержащие полинуклеотиды, описанные в настоящем

документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны выделенные клетки, содержащие полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описаны выделенные клетки, содержащие векторы, описанные в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение раскрывает химерный рецептор антигенов (CAR), содержащий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) к клаудину 18.2, при этом scFv к клаудину 18.2 содержит CDR или вариабельные участки тяжелой/легкой цепи, описанные в настоящем документе для групп, связывающих клаудин 18.2.

В некоторых вариантах осуществления CAR к клаудину 18.2 содержит (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) к клаудину 18.2, причем scFv к клаудину 18.2 содержит CDR или вариабельные участки тяжелой/легкой цепи, как описано выше для групп, связывающих клаудин 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, причем CDR1, CDR2, CDR3 VH и CDR1, CDR2, CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности, указанные в аминокислотных последовательностях (1) SEQ ID NO: 69, 89, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (2) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (3) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (4) SEQ ID NO: 70, 90, 117, 136, 143 и 152 соответственно; (5) SEQ ID NO: 69, 91, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (6) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (7) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (8) SEQ ID NO: 72, 93, 117, 136, 143 и 155 соответственно; (9) SEQ ID NO: 69, 94, 118, 136, 143 и 156 соответственно; (10) SEQ ID NO: 73, 95, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (11) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (12) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (13) SEQ ID NO: 70, 97, 120, 138, 145 и 159 соответственно; (14) SEQ ID NO: 70, 98, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (15) SEQ ID NO: 75, 99, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (16) SEQ ID NO: 75, 100, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (17) SEQ ID NO: 70, 90, 121, 137, 145 и 160 соответственно; (18) SEQ ID NO: 76, 101, 122, 140, 147 и 160 соответственно; (19) SEQ ID NO: 76, 101, 123, 136, 147 и 160 соответственно; (20) SEQ ID NO: 70, 201, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (21) SEQ ID NO: 70, 202, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (22) SEQ ID NO: 77, 102, 124, 141, 148 и 161 соответственно; (23) SEQ ID NO: 78, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (24) SEQ ID NO: 79, 104, 126, 136, 149 и 163 соответственно; (25) SEQ ID NO: 78, 105, 127, 142, 143 и 164 соответственно; (26) SEQ ID NO: 80, 106, 128, 136, 143 и 165 соответственно; (27) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (28) SEQ ID NO: 82, 108, 130, 136, 143 и 167 соответственно; (29) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 141, 143 и 168 соответственно; (30) SEQ ID NO: 83, 110, 130, 136, 143 и 169 соответственно; (31) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 170 соответственно; (32) SEQ ID NO: 80, 111, 132, 136, 143 и 160 соответственно; (33) SEQ ID NO: 84, 112, 132, 136, 143 и 171 соответственно; (34) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (35) SEQ ID NO: 86, 114, 134, 136, 143 и 172 соответственно; (36) SEQ ID NO: 87, 115, 131, 136, 143 и 167 соответственно; (37) SEQ ID NO: 88, 116, 135, 136, 143 и 173 соответственно; (38) SEQ ID NO: 203, 211, 225, 233, 241 и 242 соответственно; (39) SEQ ID NO: 204, 212, 226, 136, 143 и 243 соответственно; (40) SEQ ID NO: 205, 213, 227, 234, 143 и 244 соответственно; (41) SEQ ID NO: 206, 214, 131, 235, 143 и 245 соответственно; (42) SEQ ID NO: 207, 215, 228, 136, 143 и 163 соответственно; (43) SEQ ID NO: 208, 216, 229, 236, 143 и 246 соответственно; (44) SEQ ID NO: 69, 90, 230, 237, 143 и 151 соответственно; (45) SEQ ID NO: 69, 217, 117, 137, 143 и 247 соответственно; (46) SEQ ID NO: 209, 218, 231, 136, 143 и 248 соответственно; (47) SEQ ID NO: 72, 219, 117, 238, 143 и 157 соответственно; (48) SEQ ID NO: 75, 220, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (49) SEQ ID NO: 69, 221, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (50) SEQ ID NO: 72, 222, 118, 136, 143 и 151 соответственно; (51) SEQ ID NO: 69, 223, 118, 239, 143 и 249 соответственно; (52) SEQ ID NO: 210, 224, 232, 240, 143 и 245 соответственно; (53) SEQ ID NO: 72, 217, 118, 136, 143 и 250 соответственно; (54) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (55) SEQ ID NO: 74, 96, 130, 136, 144 и 158 соответственно; (56) SEQ ID NO: 69, 202, 118, 136, 143 и 455 соответственно; (57) SEQ ID NO: 72, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (58) SEQ ID NO: 69, 390, 118, 136, 143 и 249 соответственно; (59) SEQ ID NO: 209, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (60) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 136, 143 и 162 соответственно; (61) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 167 соответственно; (62) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 141, 143 и 166 соответственно; (63) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (64) SEQ ID NO: 392, 393, 394, 136, 143 и 163 соответственно; (65) SEQ ID NO: 392, 395, 396, 136, 143 и 163 соответственно; (66) SEQ ID NO: 397, 398, 399, 456, 457 и 250 соответственно; (67) SEQ ID NO: 75, 400, 120, 458, 146 и 160 соответственно; (68) SEQ ID NO: 70, 401, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (69) SEQ ID NO: 402, 403, 404, 240, 143 и 244 соответственно; (70) SEQ ID NO: 69, 219, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (71) SEQ ID NO: 71, 405, 117, 136, 143 и 459 соответственно; (72) SEQ ID NO: 406, 407, 408, 460, 461 и 462 соответственно; (73) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 463 и 464 соответственно; (74) SEQ ID NO: 409, 410, 411, 465, 466 и 162 соответственно; (75) SEQ ID NO: 69, 219, 416, 137, 143 и 157 соответственно; (76) SEQ ID NO: 76, 412, 411,

140, 147 и 160 соответственно; (77) SEQ ID NO: 413, 414, 415, 136, 143 и 467 соответственно; (78) SEQ ID NO: 417, 418, 232, 136, 143 и 244 соответственно; (79) SEQ ID NO: 69, 419, 420, 136, 143 и 468 соответственно; (80) SEQ ID NO: 205, 421, 422, 136, 143 и 469 соответственно; (81) SEQ ID NO: 205, 423, 424, 136, 143 и 154 соответственно; (82) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (83) SEQ ID NO: 88, 425, 135, 136, 143 и 470 соответственно; (84) SEQ ID NO: 81, 426, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (85) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 136, 143 и 471 соответственно; (86) SEQ ID NO: 427, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (87) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (88) SEQ ID NO: 430, 391, 431, 476, 143 и 166 соответственно; (89) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 136, 143 и 477 соответственно; (90) SEQ ID NO: 80, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (91) SEQ ID NO: 81, 432, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (92) SEQ ID NO: 433, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (93) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (94) SEQ ID NO: 434, 435, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (95) SEQ ID NO: 436, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (96) SEQ ID NO: 80, 437, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (97) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (98) SEQ ID NO: 81, 438, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (99) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 480, 143 и 481 соответственно; (100) SEQ ID NO: 80, 439, 441, 482, 143 и 483 соответственно; (101) SEQ ID NO: 433, 391, 431, 475, 143 и 166 соответственно; (102) SEQ ID NO: 80, 442, 443, 136, 143 и 160 соответственно; (103) SEQ ID NO: 80, 440, 441, 482, 143 и 484 соответственно; (104) SEQ ID NO: 444, 445, 446, 485, 486 и 487 соответственно; (105) SEQ ID NO: 447, 448, 449, 488, 489 и 490 соответственно; (106) SEQ ID NO: 450, 451, 452, 491, 492 и 493 соответственно; (107) SEQ ID NO: 81, 453, 129, 136, 143 и 166 соответственно; или (108) SEQ ID NO: 69, 89, 454, 136, 143 и 494 соответственно; или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замов в CDR.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит варибельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из нечетных аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1-68, 251-290 и 495-680, а также нечетных и четных аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 337-345, 348-352, 355-362, 365-369, 372-374, 378-380 и 383-385, и варибельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в любой из четных аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1-68, 251-290 и 495-680, и аминокислотных последовательностей SEQ ID NO 346, 347, 353, 354, 363, 364, 370, 371, 375, 376, 377, 381, 382, 386 и 387. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит варибельный участок тяжелой цепи и варибельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в (1) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно; (2) SEQ ID NO: 3 и 4 соответственно; (3) SEQ ID NO: 5 и 6 соответственно; (4) SEQ ID NO: 7 и 8 соответственно; (5) SEQ ID NO: 9 и 10 соответственно; (6) SEQ ID NO: 11 и 12 соответственно; (7) SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно; (8) SEQ ID NO: 15 и 16 соответственно; (9) SEQ ID NO: 17 и 18 соответственно; (10) SEQ ID NO: 19 и 20 соответственно; (11) SEQ ID NO: 21 и 22 соответственно; (12) SEQ ID NO: 23 и 24 соответственно; (13) SEQ ID NO: 25 и 26 соответственно; (14) SEQ ID NO: 27 и 28 соответственно; (15) SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно; (16) SEQ ID NO: 31 и 32 соответственно; (17) SEQ ID NO: 33 и 34 соответственно; (18) SEQ ID NO: 35 и 36 соответственно; (19) SEQ ID NO: 37 и 38 соответственно; (20) SEQ ID NO: 39 и 40 соответственно; (21) SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно; (22) SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно; (23) SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно; (24) SEQ ID NO: 47 и 48 соответственно; (25) SEQ ID NO: 49 и 50 соответственно; (26) SEQ ID NO: 51 и 52 соответственно; (27) SEQ ID NO: 53 и 54 соответственно; (28) SEQ ID NO: 55 и 56 соответственно; (29) SEQ ID NO: 57 и 58 соответственно; (30) SEQ ID NO: 59 и 60 соответственно; (31) SEQ ID NO: 61 и 62 соответственно; (32) SEQ ID NO: 63 и 64 соответственно; (33) SEQ ID NO: 65 и 66 соответственно; (34) SEQ ID NO: 67 и 68 соответственно; (35) SEQ ID NO: 251 и 252 соответственно; (36) SEQ ID NO: 253 и 254 соответственно; (37) SEQ ID NO: 255 и 256 соответственно; (38) SEQ ID NO: 257 и 258 соответственно; (39) SEQ ID NO: 259 и 260 соответственно; (40) SEQ ID NO: 261 и 262 соответственно; (41) SEQ ID NO: 263 и 264 соответственно; (42) SEQ ID NO: 265 и 266 соответственно; (43) SEQ ID NO: 267 и 268 соответственно; (44) SEQ ID NO: 269 и 270 соответственно; (45) SEQ ID NO: 271 и 272 соответственно; (46) SEQ ID NO: 273 и 274 соответственно; (47) SEQ ID NO: 275 и 276 соответственно; (48) SEQ ID NO: 277 и 278 соответственно; (49) SEQ ID NO: 279 и 280 соответственно; (50) SEQ ID NO: 281 и 282 соответственно; (51) SEQ ID NO: 283 и 284 соответственно; (52) SEQ ID NO: 285 и 286 соответственно; (53) SEQ ID NO: 287 и 288 соответственно; (54) SEQ ID NO: 289 и 290 соответственно; (55) любого из следующих SEQ ID NO: 337-345 и SEQ ID NO: 346 соответственно; (56) любого из следующих SEQ ID NO: 337-345 и SEQ ID NO: 347 соответственно; (57) любого из следующих SEQ ID NO: 348-352 и SEQ ID: 353 соответственно; (58) любого из следующих SEQ ID NO: 348-352 и SEQ ID: 354 соответственно; (59) любого из следующих SEQ ID NO: 355-362 и SEQ ID NO: 363 соответственно; (60) любого из следующих SEQ ID NO: 355-362 и SEQ ID NO: 364 соответственно; (61) любого из следующих SEQ ID NO: 365-369 и SEQ ID NO: 370 соответственно; (62) любого из следующих SEQ ID NO: 365-369 и SEQ ID NO: 371 соответственно; (63) любого из следующих SEQ ID NO: 372-374 и любого из следующих SEQ ID NO: 375-377 соответственно; (64) любого из следующих SEQ ID NO: 378-380 и SEQ ID NO: 381 соответственно; (65) любого из следующих SEQ ID NO: 378-380 и SEQ ID NO: 382 соответственно; (66) любого из следующих SEQ ID NO: 383-385 и SEQ ID NO: 386 соответственно; (67) любого из следующих



кислотные последовательности SEQ ID NO: 649 и 650 соответственно; (155) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 651 и 652 соответственно; (156) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 653 и 654 соответственно; (157) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 655 и 656 соответственно; (158) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 657 и 658 соответственно; (159) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 659 и 660 соответственно; (160) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 661 и 662 соответственно; (167) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 663 и 664 соответственно; (168) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 665 и 666 соответственно; (169) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 667 и 668 соответственно; (170) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 669 и 670 соответственно; (171) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 671 и 672 соответственно; (172) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 673 и 674 соответственно; (173) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 675 и 676 соответственно; (174) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 677 и 678 соответственно; (175) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 679 и 680 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в (1) аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 251 и 252 соответственно; (2) SEQ ID NO: 253 и 254 соответственно; (3) SEQ ID NO: 67 и 68 соответственно; (4) SEQ ID NO: 255 и 256 соответственно; (5) SEQ ID NO: 257 и 258 соответственно; (6) SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно; (7) SEQ ID NO: 27 и 28 соответственно; (8) SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно; (9) SEQ ID NO: 9 и 10 соответственно; (10) SEQ ID NO: 3 и 4 соответственно; (11) SEQ ID NO: 35 и 36 соответственно; (12) SEQ ID NO: 15 и 16 соответственно; (13) SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно; (14) SEQ ID NO: 17 и 18 соответственно; (15) SEQ ID NO: 21 и 22 соответственно; (16) SEQ ID NO: 37 и 38 соответственно; (17) SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно; (18) SEQ ID NO: 259 и 260 соответственно; (19) SEQ ID NO: 25 и 26 соответственно; (20) SEQ ID NO: 31 и 32 соответственно; (21) SEQ ID NO: 23 и 24 соответственно; (22) SEQ ID NO: 261 и 262 соответственно; (23) SEQ ID NO: 263 и 264 соответственно; (24) SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно; (25) SEQ ID NO: 265 и 266 соответственно; (26) SEQ ID NO: 267 и 268 соответственно; (27) SEQ ID NO: 269 и 270 соответственно; (28) SEQ ID NO: 271 и 272 соответственно; (29) SEQ ID NO: 273 и 274 соответственно; (30) SEQ ID NO: 275 и 276 соответственно; (31) SEQ ID NO: 277 и 278 соответственно; (32) SEQ ID NO: 279 и 280 соответственно; (33) SEQ ID NO: 281 и 282 соответственно; (34) SEQ ID NO: 283 и 284 соответственно; (35) SEQ ID NO: 285 и 286 соответственно; (36) SEQ ID NO: 287 и 288 соответственно; или (37) SEQ ID NO: 289 и 290 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 содержит вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, соединенные линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой короткий линкерный пептид из 10-25 аминокислот, обогащенный глицином, а также серином или треонином, например пептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297. В некоторых вариантах осуществления линкер соединен с N-концом вариабельного участка тяжелой цепи и C-концом вариабельного участка легкой цепи или наоборот. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит один или более scFv, нацеленных на один и тот же или разные антигены. Два scFv в одном CAR могут быть образованы в виде тандемных ди-scFv или диател, а три scFv могут быть образованы в виде тандемных три-scFv или триотел.

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антиген-связывающий домен дополнительно содержит на своем N-конце сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид может происходить из молекулы, выбранной из группы, состоящей из рецептора CD8 $\alpha$ , GM-CSF  $\alpha$  и тяжелой цепи IgG1. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид происходит от CD8 $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антиген-связывающий домен дополнительно содержит на своем C-конце шарнирный домен. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен происходит от CD8 $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292.

В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен происходит от молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD8 $\alpha$ , CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 и PD1. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен происходит от CD8 $\alpha$  или CD28. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления первичный внутриклеточный сигнальный домен представляет собой домен, содержащий иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM). В некоторых вариантах осуществления ITAM-содержащий домен представляет собой цитоплазматический домен CD3-дзета, который может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296. В некоторых вариантах осуществления

костимулирующий сигнальный домен происходит от костимулирующей молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лигандов CD83 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен содержит цитоплазматический домен CD28 и/или цитоплазматический домен CD137. Цитоплазматический домен CD28 и цитоплазматический домен CD137 могут содержать аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 294 и SEQ ID NO: 295 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит, от N-конца до C-конца, поочередно, сигнальный пептид SEQ ID NO: 291, вариабельный участок легкой цепи и вариабельный участок тяжелой цепи, описанные выше для групп, связывающих клаудин 18.2, связанных с линкером SEQ ID NO: 297, линкером SEQ ID NO: 298, шарниром SEQ NO: 292, цитоплазматическим доменом CD137 SEQ ID NO: 294, цитоплазматическим доменом CD3-дзета SEQ ID NO: 296.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% последовательности, идентичной аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 299-335. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 299-335.

В настоящем изобретении описаны нуклеиновые кислоты, кодирующие описанные в настоящем документе CAR. В настоящем изобретении также обеспечен вектор, содержащий любую из выделенных нуклеиновых кислот, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой экспрессионный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор, лентивирусный вектор или невирусный вектор.

В настоящем изобретении обеспечена сконструированная иммунная клетка, содержащая любой из CAR, описанных выше, или любую из выделенных нуклеиновых кислот, описанных выше, или любой из векторов, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой Т-клетку НК-клетку, мононуклеарную клетку периферической крови (РВМС), гемопоэтическую стволовую клетку, плюрипотентную стволовую клетку или эмбриональную стволовую клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой Т-клетку например цитотоксическую Т-клетку, хелперную Т-клетку Т-клетку с функциями естественных киллеров, или  $\gamma\delta$ -Т-клетку

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество связывающих групп, описанных в настоящем документе, или CAR, описанных выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, в настоящем документе описаны способы лечения опухоли или рака, экспрессирующих клаудин 18.2, у нуждающегося в этом субъекта, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления опухоль или рак, экспрессирующие клаудин 18.2, представляют собой опухоль или рак желудка, пищевода, желудка и пищевода, поджелудочной железы, яичников или легких. В некоторых вариантах осуществления опухоль или рак, экспрессирующие клаудин 18.2, представляют собой опухоль или рак желудка. В некоторых вариантах осуществления опухоль или рак, экспрессирующие клаудин 18.2, представляют собой опухоль или рак желудка и пищевода.

В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка для лечения опухоли или рака является аутологичной. В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка является аллогенной.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1А-1О. Анализ ИФА негуманизованного антитела к клаудину 18.2. Фиг. 1А-1О изображают связывающие способности указанных антител к белку клаудин 18.2-His, полученные с помощью прямого анализа ИФА, построенные в зависимости от логарифма концентрации антител (нг/мл).

Фиг. 2А-2Р. Анализ комплементзависимой цитотоксичности (CDC), вызванной негуманизованными антителами к клаудину 18.2. Фиг. 2А-2Р изображают лизис кодоцитов СНО-К1 человека, сверхэкспрессирующих клаудин 18.2, после инкубации с указанными антителами. В качестве положительного контроля использовалось антитело IMAV362 (клаудиксимаб). Результаты представлены на графике как процент лизиса кодоцитов в зависимости от логарифма концентрации антител.

Фиг. 3А-3Q. Анализ ИФА негуманизованного антитела на основе клеток к клаудину 18.2. Фиг. 3А-3Q изображают связывание указанных антител со стабильной линией клеток НЕК293Т, экспрессирующих клаудин 18.2, в зависимости от логарифма концентрации антител (нмоль/л). В качестве контрольной группы служат IMAV362 (клаудиксимаб), мышинный IgG и человеческий IgG1Fc.

Фиг. 4А-4С. Анализ связывания химерного антитела FACS. Фиг. 4А-4С изображают связывание упомянутых химерных антител с клетками НЕК293, экспрессирующими клаудин 18.2, в зависимости от логарифма концентрации антител (нМ). В качестве контрольной группы служат IMAV362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG.

Фиг. 5А-5С. Анализ стимулирования химерного антитела CDC. Фиг. 5А-5С изображают лизис кодоцитов СНО-К1 человека, сверхэкспрессирующих клаудин 18.2, после инкубации с указанными химер-

ными антителами. Результаты представлены на графике как процент лизиса кодоцитов в зависимости от логарифма концентрации антител (мкг/мл). В качестве контроля служат ИМАВ362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG.

Фиг. 6А-6J. Анализ стимулирования антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC) химерными антителами. Фиг. 6А-6G изображают процент лизиса кодоцитов СНО-К1 человека, сверхэкспрессирующих клаудин 18.2, после инкубации с упомянутыми антителами и свежесыведенными моноклеарными клетками периферической крови (МКПК) человека. Результаты представлены на графике как процент лизиса кодоцитов в зависимости от логарифма концентрации антител (мкг/мл). В качестве контроля служат ИМАВ362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG

Фиг. 7А-7G Анализ связывания гуманизированного антитела FACS. Фиг. 7А-7G изображают связывание указанных гуманизированных антител с клетками НЕК293, экспрессирующими клаудин 18.2, в зависимости от логарифма концентрации антител (нМ). В качестве контроля служат ИМАВ362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG.

Фиг. 8А-8Н. Анализ стимулирования гуманизированного антитела CDC. Фиг. 8А-8Н изображают лизис кодоцитов СНО-К1 человека, сверхэкспрессирующих клаудин 18.2, после инкубации с указанными химерными антителами. Результаты представлены на графике как процент лизиса кодоцитов в зависимости от логарифма концентрации антител (мкг/мл). В качестве контроля служат ИМАВ362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG.

Фиг. 9А-9Н. Анализ стимулирования антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) гуманизированными антителами. Фиг. 9А-9Н изображают процент лизиса кодоцитов СНО-К1 человека, сверхэкспрессирующих клаудин 18.2, после инкубации с указанными антителами и свежесыведенными моноклеарными клетками периферической крови (МКПК) человека. Результаты представлены на графике как процент лизиса кодоцитов в зависимости от логарифма концентрации антител (мкг/мл). В качестве контроля служат ИМАВ362 (клаудиксимаб) и человеческий IgG

Фиг. 10 изображает результаты анализа цитотоксичности *in vitro* Т-клеток, экспрессирующих иллюстративные CAR против клеток СНО.18.2.Luc или клеток СНО.18.1.Luc.

Фиг. 11 изображает результаты анализа цитотоксичности *in vitro* Т-клеток, экспрессирующих иллюстративные CAR против положительных клеточных линий клаудина 18.2.

Фиг. 12 изображает результаты анализа цитотоксичности *in vitro* Т-клеток, экспрессирующих иллюстративные CAR против клеток КАТОШ.Luc, клеток КАТОШ. 18.1.Luc или клеток КАТОШ.18.2Luc.

### Подробное описание сущности изобретения

#### Определения

Если в настоящем документе не определено иное, технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, обычно подразумеваемые специалистами в данной области техники.

Термины, употребляемые в единственном числе, относятся к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере одному) из грамматических объектов. Например, "антитело" означает одно антитело или больше антител.

Термин "связывающая группа" в контексте настоящего описания относится к молекуле или части молекулы, которая связывает молекулу-мишень (например, клаудин 18.2). Связывающая группа может включать белок, пептид, нуклеиновую кислоту, углевод, липид или соединение с небольшой молекулярной массой. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа включает антитело. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа включает антиген-связывающий фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа включает компонент с небольшой молекулярной массой. Связывающая группа также может представлять собой антитело или его антиген-связывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа включает лиганд-связывающий домен рецептора. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа включает внеклеточный домен трансмембранного рецептора. Связывающая группа также может представлять собой лиганд-связывающий домен рецептора или внеклеточный домен трансмембранного рецептора. Связывающая группа может быть одновалентной, что означает, что она содержит один связывающий участок, специфически взаимодействующий с молекулой-мишенью. Связывающая группа также может быть двухвалентной, что означает, что она содержит два связывающих участка, специфически взаимодействующих с молекулой-мишенью. Связывающая группа также может быть поливалентной, что означает, что она содержит несколько связывающих участков, специфически взаимодействующих с молекулой-мишенью. Двухвалентная связывающая группа или поливалентная связывающая группа могут взаимодействовать с одним или более эпитопов на одной молекуле-мишени. Двухвалентная связывающая группа или поливалентная связывающая группа также могут взаимодействовать с двумя или более молекулами-мишенями.

Используемый в настоящем документе термин "аффинность связывания" обычно относится к интенсивности суммы нековалентных взаимодействий между связывающей группой и молекулой-мишенью. Связывание связывающей группы и молекулы-мишени представляет собой обратимый процесс, и аффинность связывания обычно указывается как равновесная константа диссоциации ( $K_D$ ).  $K_D$  -

это отношение скорости диссоциации ( $k_{\text{off}}$  или  $k_d$ ) к скорости ассоциации ( $k_{\text{on}}$  или  $k_a$ ). Чем меньше  $K_D$  связывающихся пар, тем больше аффинность. В данной области известны различные способы измерения аффинности связывания, любой из которых может быть использован для целей настоящего изобретения. Конкретные иллюстративные варианты осуществления включают следующее. В одном варианте осуществления " $K_D$ " или "значение  $K_D$ " может быть измерено с помощью анализов, известных в данной области, например, с помощью анализа связывания.  $K_D$  может быть измерено с помощью анализа связывания радиоактивно меченного антигена (RIA) (Chen, et al., (1999) *J. Mol Biol* 293:865-881).  $K_D$  или значение  $K_D$  также может быть измерено с помощью анализов поверхностного плазмонного резонанса от Biacore, с использованием, например, BIAcore™-2000 или BIAcore™-3000 BIAcore, Inc., Piscataway, NJ), или биослойной интерферометрии с использованием, например, системы OctetQK384 (ForteBio, Menlo Park, CA). Когда молекула-мишень, содержащая несколько эпитопов, входит в контакт со связывающей группой, содержащей несколько связывающих участков, которые связывают молекулу-мишень, взаимодействие связывающей молекулы с молекулой-мишенью на одном участке увеличивает вероятность реакции на втором участке. Интенсивность таких множественных взаимодействий между поливалентным антителом и антигеном называется авидностью. Например, высокая авидность может компенсировать низкую аффинность, как это иногда обнаруживается для пентамерных антител IgM, которые могут иметь более низкую аффинность, чем IgG, но высокая авидность IgM, обусловленная его поливалентностью, позволяет ему эффективно связывать антиген.

Термин "специфически связывает" в контексте настоящего описания означает, что полипептид или молекула взаимодействует чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеперечисленного с эпитопом, белком или молекулой-мишенью, чем с альтернативными веществами, включая родственные и неродственные белки. Связывающая группа (например, антитело), который специфически связывает целевую молекулу (например антиген) может быть идентифицирована, например, с помощью иммуноанализов, ELISA, SPR (например Biacore), или других способов, известных специалистам в данной области. Как правило, конкретная реакция будет по меньшей мере вдвое больше фонового сигнала или шума, и может быть более чем в 10 раз больше фонового сигнала. См., например, Paul, ed., 1989, *Fundamental Immunology Second Edition*, Raven Press, New York на страницах 332-336, относительно обсуждения специфичности антител. Связывающая группа, которая специфически связывает молекулу-мишень, может связывать молекулу-мишень с более высокой аффинностью, чем его аффинность к другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа, специфически связывающая молекулу-мишень, может связывать молекулу-мишень с аффинностью, которая по меньшей мере в 20 раз больше, по меньшей мере в 30 раз больше, по меньшей мере в 40 раз больше, по меньшей мере в 50 раз больше, по меньшей мере в 60 раз больше, по меньшей мере в 70 раз больше, по меньшей мере в 80 раз больше, по меньшей мере в 90 раз больше или по меньшей мере в 100 раз больше, чем его аффинность к другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа, которая специфически связывает конкретную молекулу-мишень, связывает другую молекулу с такой низкой аффинностью, что связывание не может быть обнаружено с помощью анализа, описанного в настоящем документе или иным образом известного в данной области. В некоторых вариантах осуществления "специфически связывает" означает, например, что связывающая группа связывает молекулу-мишень с  $K_D$  около 0,1 мМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления "специфически связывает" означает, что полипептид или молекула связывает мишень с  $K_D$  около 10 мкМ или меньше, или около 1 мкМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления "специфически связывает" означает, что полипептид или молекула связывает мишень с  $K_D$  около 0,1 мкМ или меньше, или около 0,01 мкМ или меньше, или около 1 нМ или меньше. Вследствие идентичности последовательностей между гомологичными белками у разных видов специфическое связывание может включать полипептид или молекулу, которая распознает белок или мишень у более чем одного вида. Аналогичным образом, вследствие гомологии в определенных участках полипептидных последовательностей различных белков, специфическое связывание может включать полипептид или молекулу, которая распознает более одного белка или мишени. Понятно, что в некоторых вариантах осуществления связывающая группа, которая специфически связывает первую мишень, может специфически связывать или не связывать вторую мишень. По существу, "специфическое связывание" не обязательно требует (хотя оно может включать) исключительное связывание, т.е., связывание с единственной мишенью. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления связывающая группа может специфически связываться с более чем одной мишенью. Например, в некоторых случаях антитело может содержать два идентичных антиген-связывающих участка, каждый из которых специфически связывает один и тот же эпитоп на двух или более белках. В некоторых альтернативных вариантах осуществления антитело может быть биспецифическим, и содержит по меньшей мере два антиген-связывающих участка с разной специфичностью.

Используемый в настоящем документе термин "антитело" относится к молекуле иммуноглобулина, которая распознает и специфически связывает мишень, такую как белок, полипептид, пептид, углевод, полинуклеотид, липид или комбинацию любого из вышеперечисленных, по меньшей мере посредством одного антиген-связывающего участка, причем антиген-связывающий участок обычно находится в вариативном участке молекулы иммуноглобулина. В данном контексте термин охватывает интактные по-

ликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, одноцепочечные антитела Fv (scFv), антитела с легкими цепями (LCAbs), мультиспецифические антитела, биспецифические антитела, моноспецифические антитела, моновалентные антитела, слитые белки, содержащие антиген-связывающий участок антитела и любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина, содержащую антиген-связывающий участок (например, молекулы иммуноглобулина с двойным переменным доменом), при условии, что антитела проявляют желаемую биологическую активность. Антитела также включают, но не ограничиваются ими, мышинные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела и человеческие антитела. Антитело может представлять собой любой из пяти основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, или их подклассов (изотипов) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), на основе идентичности их константных доменов тяжелой цепи, обозначаемых как альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю соответственно. Различные классы иммуноглобулинов имеют разные и хорошо известные структуры субъединиц и трехмерные конфигурации. Антитела могут быть депротенинированными или конъюгированными с другими молекулами, включая, помимо прочего, токсины и радионуклиды. Если специально не указано иное, термин "антитело", используемый в настоящем документе, включает "антиген-связывающие фрагменты" интактных антител.

Термин "антиген-связывающий фрагмент", используемый в связи с антителом, относится к части интактного антитела и относится к антигенным определяющим переменным участкам интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются ими, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител (например, scFv), антитела с легкими цепями (LCAbs), дисульфидно связанные scFv (dsscFv), диатела, триотела, тетратела, мини-тела, антитела с двумя переменными доменами (DVD) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

Используемый в настоящем документе термин "переменный участок" антитела относится к переменному участку легкой цепи антитела или переменному участку тяжелой цепи антитела, отдельно или в комбинации. Как правило, каждый переменный участок тяжелой и легкой цепей состоит из четырех каркасных участков (FR) и трех участков, определяющих комплементарность (CDR), также известных как "гиперпеременные участки". CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости каркасными участками и, вместе с CDR из другой цепи, вносят вклад в образование антиген-связывающих участков антитела. Существует по меньшей мере два метода определения CDR: (1) метод, основанный на межвидовой изменчивости последовательностей (Kabat et al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (5 ed.). Bethesda, MD: National Institutes of Health), и (2) метод, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело (Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273(4):927-48). Кроме того, комбинации этих двух методов используются в данной области, и могут быть использованы для определения CDR.

Термин "одноцепочечный переменный фрагмент" или "scFv" относится к слитому белку переменного участка тяжелой цепи и переменного участка легкой цепи иммуноглобулинов, соединенному коротким линкерным пептидом из десяти-двадцати пяти аминокислот. Линкер обычно обогащен глицином для гибкости, а также серином или треонином для растворимости. ScFv сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина. ScFv могут быть связаны линкерами разной длины с образованием дисcFv, диател, три-scFv, триотел или тетрател, которые могут проявлять специфичность к одному или нескольким антигенам.

Термин "химерный рецептор антигена" или "CAR" относится к сконструированному рецептору, который прививает определенную специфичность иммунной эффекторной клетке, обычно Т-клетке, и усиливает функцию Т-клетки. CAR нового поколения содержит внеклеточный связывающий домен, содержащий scFv, шарнирный участок, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (преимущественно цитоплазматический домен CD3-дзета, который представляет собой первичный передатчик сигналов активации Т-клеток, и дополнительно один или более костимулирующих доменов). CAR могут дополнительно добавлять факторы, которые увеличивают экспансию, устойчивость и противоопухолевую активность Т-клеток, таких как цитокины и костимулирующие лиганды.

Термин "аутологичный" предназначен для обозначения любого материала, полученного от того же человека, которому он позже будет повторно введен.

Термин "аллогенный" относится к трансплантату, полученному от другого индивидуума того же вида.

Используемый в настоящем документе термин "гуманизированное антитело" относится к формам не человеческих (например, мышинных) антител, которые представляют собой специфические цепи иммуноглобулина, химерные иммуноглобулины или их фрагменты, которые содержат минимальные последовательности не человеческого происхождения. Обычно гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулин человека. В некоторых случаях остатки каркасного участка Fv иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками в антителе не человеческого происхождения. В некоторых случаях остатки CDR заменены остатками из CDR не человеческого происхождения (например, мыши, крысы, хомяка), которые обладают желаемой специфичностью, аффинностью и/или связывающей способностью. Гуманизированное антитело может быть дополнительно модифицировано путем замены дополнительных остатков в каркасном участке Fv и/или в замененных остатках не человеческого проис-

хождения для улучшения и оптимизации специфичности, аффинности и/или связывающей способности антитела. Гуманизованное антитело может содержать переменные домены, содержащие все или практически все CDR, которые соответствуют иммуноглобулину не человеческого происхождения, тогда как все или практически все каркасные участки являются таковыми из последовательности иммуноглобулина человека. В некоторых вариантах осуществления переменные домены содержат каркасные участки последовательности иммуноглобулина человека. В некоторых вариантах осуществления переменные домены содержат каркасные участки консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизованное антитело может также содержать по меньшей мере часть константного участка или домена иммуноглобулина (Fc), обычно иммуноглобулина человека. Гуманизованное антитело обычно считается отличным от химерного антитела.

Используемый в настоящем документе термин "химерное антитело" относится к антителу, в котором аминокислотная последовательность молекулы иммуноглобулина происходит от двух или более видов. Обычно переменный участок как легкой, так и тяжелой цепей соответствует переменному участку антител, происходящих от одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т.п.) с желаемой специфичностью, аффинностью и/или связывающей способностью, в то время как константные участки гомологичны последовательностям в антителах, происходящих от другого вида (обычно человека), чтобы избежать стимулирования иммунного ответа у этого вида.

Используемый в настоящем документе термин "человеческое антитело" относится к антителу, продуцируемому человеком, или антителу, имеющему аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, продуцируемому человеком, полученному с использованием любого из способов, известных в данной области.

Термины "эпитоп" и "антигенная детерминанта" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к участку на поверхности молекулы-мишени, с которым связывается связывающая группа, например к локализованному участку на поверхности антигена. Молекула-мишень может содержать белок, пептид, нуклеиновую кислоту, углевод или липид. Эпитоп, обладающий иммуногенной активностью, представляет собой часть молекулы-мишени, которая вызывает иммунный ответ у животного. Эпитоп молекулы-мишени, обладающий антигенной активностью, представляет собой часть молекулы-мишени, с которой связывается антитело, что определяется любым способом, хорошо известным в данной области, включая, например, иммуноанализ. Антигенные эпитопы не обязательно должны быть иммуногенными. Эпитопы часто состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи Сахаров, и имеют специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические характеристики заряда. Термин "эпитоп" включает линейные эпитопы и конформационные эпитопы. Участок молекулы-мишени (например, полипептида), вносящий вклад в эпитоп, может представлять собой заменимые аминокислоты полипептида, или эпитоп может происходить совместно из двух или более несмежных участков молекулы-мишени. Эпитоп может представлять или не представлять собой трехмерный поверхностный элемент молекулы-мишени. Эпитопы, образованные из заменимых аминокислот (также называемые линейными эпитопами), обычно сохраняются при денатурировании белка, тогда как эпитопы, образованные в результате третичной укладки (также называемые конформационными эпитопами), обычно утрачиваются при денатурировании белка. Эпитоп обычно содержит по меньшей мере 3, а чаще по меньшей мере 5, 6, 7 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

Термины "полипептид", "пептид" и "белок", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерам аминокислот любой длины, которые могут быть линейными или разветвленными. Он может включать неприродные или модифицированные аминокислоты или прерываться не аминокислотами. Полипептид, пептид или белок также может быть модифицирован, например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций или модификаций.

Термины "полинуклеотид" и "нуклеиновая кислота", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерам нуклеотидов любой длины и включают ДНК и РНК. Нуклеотиды могут представлять собой дезоксирибонуклеотиды, рибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды или основания и/или их аналоги или любой субстрат, который может быть включен в полимер с помощью ДНК или РНК-полимеразы.

Полипептид, пептид, белок, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые "выделены", представляют собой полипептид, пептид, белок, антитело, полинуклеотид, вектор, клетку или композицию, которые находятся в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полипептиды, пептиды, белки, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции включают те, которые были очищены до такой степени, что они больше не находятся в той форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления полипептид, пептид, белок, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые выделены, являются по существу чистыми.

Термины "идентичный" или процент "идентичности", используемые в настоящем документе в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидов, относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный

процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при сравнении и упорядочении (с введением щелей, при необходимости) с максимальным соответствием, без учета каких-либо консервативных аминокислотных замен как части идентичности последовательности. Процент идентичности может быть измерен с помощью программного обеспечения или алгоритмов сравнения последовательностей или путем визуального исследования. В данной области хорошо известны различные алгоритмы и программное обеспечение, которые могут быть использованы для упорядочения аминокислотных или нуклеотидных последовательностей. К ним относятся, помимо прочего, BLAST, ALIGN, Megalign, BestFit, GCG Wisconsin Package и их варианты. В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты или полипептида согласно изобретению являются по существу идентичными, а это означает, что они содержат по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% и в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99% идентичность нуклеотидных или аминокислотных остатков при сравнении и упорядочении с максимальным соответствием, измеряемым с использованием алгоритма сравнения последовательностей или путем визуального исследования. В некоторых вариантах осуществления идентичность существует на участке аминокислотных последовательностей, который состоит по меньшей мере примерно из 10 остатков, по меньшей мере примерно 20 остатков, по меньшей мере примерно 40-60 остатков, по меньшей мере примерно 60-80 остатков по длине или из любого целого значения в пределах этого участка. В некоторых вариантах осуществления идентичность существует на более длинном участке, чем 60-80 остатков, например, по меньшей мере, примерно 80-100 остатков, и в некоторых вариантах осуществления последовательности практически идентичны по всей длине сравниваемых последовательностей, таких как кодирующий участок целевого белка или антитела. В некоторых вариантах осуществления идентичность существует на участке нуклеотидных последовательностей, который состоит по меньшей мере примерно из 10 оснований, по меньшей мере примерно 20 оснований, по меньшей мере примерно 40-60 оснований, по меньшей мере примерно 60-80 оснований по длине, или из любого целого значения в пределах этого участка. В некоторых вариантах осуществления идентичность существует на более длинном участке, чем 60-80 оснований, например, по меньшей мере, примерно 80-1000 оснований, и в некоторых вариантах осуществления последовательности практически идентичны по всей длине сравниваемых последовательностей, таких как нуклеотидная последовательность, кодирующая представляющий интерес белок.

Используемый в настоящем документе термин "аминокислотная замена" относится к замене одного аминокислотного остатка другим в полипептидной последовательности. "Консервативная аминокислотная замена" - это замена, при которой один аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, имеющим боковую цепь с аналогичными химическими характеристиками. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, обычно определены в данной области, включая основные боковые цепи (например, лизин, аргинин, гистидин), кислотные боковые цепи (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Например, замена тирозина фенилаланином представляет собой консервативную замену. Обычно консервативные замены в последовательностях полипептидов, растворимых белков и/или антител согласно изобретению не аннулируют связывание полипептида, растворимого белка или антитела, содержащего аминокислотную последовательность, с целевым связывающим участком. Способы идентификации консервативных аминокислотных замен, которые не аннулируют связывание, хорошо известны в данной области.

Термин "вариант", используемый в настоящем документе в отношении связывающей группы (например антитела), имеющей полипептид с конкретными характеристиками последовательности ("эталонный связывающая группа"), относится к другому связывающей группе, имеющему полипептид, содержащий один или более (например, примерно от 1 до 25, примерно от 1 до 20, примерно от 1 до 15, примерно от 1 до 10 или примерно от 1 до 5) замен, делеций и/или добавлений аминокислотной последовательности по сравнению с эталонной связывающей группой. Вариант связывающей группы к клаудину 18.2 или вариант антитела к клаудину 18.2 по меньшей мере сохраняет специфическое связывание с клаудином 18.2. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающего участка может быть результатом одного или более (таких как, например, примерно от 1 до 25, примерно от 1 до 20, примерно от 1 до 15, примерно от 1 до 10 или примерно от 1 до 5) изменений аминокислотной последовательности эталонной связывающей группы. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 может быть результатом одного или более (таких как, например, примерно от 1 до 25, примерно от 1 до 20, примерно от 1 до 15, примерно от 1 до 10 или примерно от 1 до 5) изменений аминокислотной последовательности эталонного антитела к клаудину 18.2. Изменения в аминокислотной последовательности могут представлять собой аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления изменения в аминокислотной последовательности могут представлять собой консервативные аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающей группы к клаудину 18.2 или вариант

антитела к клаудину 18.2 может быть результатом одной или более (например, примерно от 1 до 25, примерно от 1 до 20, примерно от 1 до 15, примерно от 1 до 10 или примерно от 1 до 5) аминокислотных замен в участках или субучастках VH или VL, таких как один или более CDR. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающей группы к клаудину 18.2 или вариант антитела к клаудину 18.2 может быть результатом одной, до двух, до трех, до четырех или до пяти аминокислотных замен в каждом из участков VH или VL. В некоторых вариантах осуществления вариант связывающей группы к клаудину 18.2 или вариант антитела к клаудину 18.2 может быть результатом одной, до двух, до трех, до четырех или до пяти аминокислотных замен в каждом из участков CDR.

Термин "вектор" относится к веществу, которое используется для переноса или включения последовательностей нуклеиновой кислоты, в том числе, например, для введения последовательности нуклеиновой кислоты в клетку-хозяин. Векторы, применимые для использования, включают, например, экспрессионные векторы, плазмиды, фаговые векторы, вирусные векторы, эписомы и искусственные хромосомы, которые могут содержать селективные последовательности или маркеры, пригодные для стабильной интеграции в хромосому клетки-хозяина. Кроме того, векторы могут включать один или несколько селективных маркерных генов и соответствующие последовательности контроля экспрессии. Селективные маркерные гены, которые могут быть включены, например, обеспечивают устойчивость к антибиотикам или токсинам, дополняют ауксотрофный дефицит или поставляют важные питательные вещества, которых нет в культуральной среде. Последовательности контроля экспрессии могут включать конститутивные и индуцибельные промоторы, энхансеры транскрипции, терминаторы транскрипции и т.п., которые хорошо известны в данной области. Когда две или более молекулы нуклеиновой кислоты должны быть совместно экспрессированы (например, тяжелая и легкая цепь антитела или VH и VL антитела), обе молекулы нуклеиновой кислоты могут быть введены, например, в один экспрессионный вектор или в отдельные экспрессионные векторы. Для одного экспрессионного вектора кодирующие нуклеиновые кислоты могут быть функционально связаны с одной общей последовательностью контроля экспрессии или связаны с различными последовательностями контроля экспрессии, такими как один индуцибельный промотор и один конститутивный промотор. Введение молекул нуклеиновой кислоты в клетку-хозяина можно подтвердить с помощью способов, хорошо известных в данной области. Специалистам в данной области понятно, что молекулы нуклеиновой кислоты экспрессируются в количестве, достаточном для получения желаемого продукта (например, антитела к клаудину 18.2, как описано в настоящем документе), и, кроме того, понятно, что уровни экспрессии могут быть оптимизированы для получения достаточной экспрессии с использованием способов, хорошо известных в данной области.

Термин "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь ими, людей, приматов кроме человека, собачьих, кошачьих, грызунов и т.п., которые должны быть реципиентами определенной терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. "Субъект" может быть пациентом с определенным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента, страдающего раком или опухолью, экспрессирующими клаудин 18.2.

Термин "лечить", используемый в настоящем документе в связи с заболеванием или патологическим состоянием, или субъектом, имеющим заболевание или патологическое состояние, относится к действию, которое подавляет, устраняет, уменьшает и/или облегчает симптом, тяжесть симптома, и/или частоту симптома, связанного с заболеванием или патологией, которую лечат. При использовании по отношению к раку или опухоли термин "лечить" относится к действию, которое снижает тяжесть рака или опухоли или задерживает или замедляет прогрессирующее развитие рака или опухоли, включая (а) ингибирование роста, или остановку развития рака или опухоли, или (б) регрессию рака или опухоли, или (в) задержку, улучшение или минимизацию одного или более симптомов, связанных с наличием рака или опухоли.

Термин "вводить", "введение" или "назначение" в контексте настоящего описания относится к действию доставки или обеспечения доставки терапевтической или фармацевтической композиции в организм субъекта с помощью способа, описанного в настоящем документе или известного иным образом в данной области. Терапевтическое средство может представлять собой соединение, полипептид, клетку или популяцию клеток. Введение терапевтической или фармацевтической композиции включает в себя назначение терапевтической или фармацевтической композиции для доставки в организм пациента. Примеры форм введения включают пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, сиропы, суспензии; инъекционные лекарственные формы, такие как внутривенные (IV), внутримышечные (IM) или внутривенные (IP); трансдермальные лекарственные формы, включая кремы, желе, порошки или пластыри; трансбуккальные лекарственные формы; ингаляционные порошки, спреи, суспензии и ректальные свечи.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в настоящем документе, относится к количеству соединения, полипептида, клетки, состава, материала или композиции, описанной в настоящем документе, достаточному для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания или патологии или для отсрочки или сведения к минимуму одного или более симптомов, связанных с заболеванием или патологией. Заболевание или патология может представлять собой рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2.

Используемый в настоящем документе термин "носитель" включает в себя "фармацевтически приемлемые носители", наполнители или стабилизаторы, которые нетоксичны для клетки или млекопитающего, подвергающегося воздействию в используемых дозировках и концентрациях. Термин "носитель" может также относиться к разбавителю, адьюванту (например, адьюванту Фройнда (полный или неполный)), наполнителю или носителю, с которым вводят терапевтическое средство. Примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. Композиции, включая фармацевтические соединения, могут содержать профилактически или терапевтически эффективное количество антитела к бета-клоту, например, в выделенной или очищенной форме, вместе с подходящим количеством носителя, чтобы обеспечить форму для правильного введения субъекту (например, пациенту). Состав должен соответствовать способу введения.

Фрагменты, связывающие клаудин 18.2.

Клаудин 18.2 представляет собой изоформу 2 клаудина 18, элемента белков клеточной поверхности семейства клаудин. Клаудины представляют собой важные компоненты плотных межклеточных соединений, образуя параклеточный барьер, который контролирует поток молекул между клетками. Различные клаудины экспрессируются в разных тканях, и их измененная функция связана с образованием рака в этих тканях. В нормальной ткани экспрессия клаудина 18.2 ограничена эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка. Экспрессия клаудина 18.2 сохраняется при злокачественной трансформации в рак желудка и его метастазы. Эктопическая активация клаудина 18.2 также была обнаружена при опухолях поджелудочной железы, пищевода, яичников и легких.

Белок клаудин 18.2 человека содержит 261 аминокислоту (NCBI, NP\_001002026.1; SEQ ID NO: 200). Клаудин 18.2 существует в виде трансмембранного белка тетраспана с N-концом и C-концом в цитоплазме. Клаудин 18.2 имеет две внеклеточные петли, которые связаны с такими функциями, как сужение межклеточной щели для растворенных веществ и образование параклеточных ионных пор.

MAVTACQGLG FVSLIGIAG IIAATCMDQW STQDLYNNPV TAVFNYQGLW RSCVRESSGF  
TECRGYFTLL GLPAMLQAVR ALMIVGIVLG AIGLLVSIFA LKCIRIGSME DSAKANMTLT SGIM-  
FIVSGL CAIAGVSVFA NMLVTNFWMS TANMYTGMGG MVQTVQTRYT FGAALFVGWV AGGLT-  
LIGGV MMCIACRGLA PEETNYKAVS YHASGHSVAY KPGGFKASTG FGSNTKNKKI YDGGARTEDE  
VQSYPSKHDY V (SEQ ID NO: 200)

Группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает клаудин 18.2, его фрагмент или его вариант. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает клаудин 18.2 человека. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает внеклеточный домен клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает первую внеклеточную петлю клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает вторую внеклеточную петлю клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, специфически связывает как первую, так и вторую внеклеточные петли клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 20 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 50 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 100 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, не связывает клаудин 18.1 обнаруживаемым образом.

Антитело может представлять собой антитело Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, (scFv)<sub>2</sub>, антитело IgG1, антитело IgG2, антитело IgG3, или антитело IgG4.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает антиген-связывающий фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgA, IgD, IgE, IgG, или IgM. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgA. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgD. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgE. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgM. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG3. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело IgG4.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает Fab. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой Fab'. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает F(ab')<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает Fv. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает scFv. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2,

включает дисульфидно связанный scFv [(scFv)<sub>2</sub>]. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает диатело (dAb).

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает рекомбинантное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает гуманизованное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает человеческое антитело.

В некоторых вариантах осуществления антитело является выделенным. В некоторых вариантах осуществления антитело является практически чистым.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает биспецифическую связывающую группу. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает мультиспецифическую связывающую группу.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2 (например антитело), включает моновалентную связывающую группу. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело), включает моноспецифическую связывающую группу. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, (например антитело) включает двухвалентную связывающую группу. В некоторых вариантах осуществления двухвалентная связывающая группа включает два антитела. В некоторых вариантах осуществления двухвалентная связывающая группа включает первое антитело и второе антитело. В некоторых вариантах осуществления первое антитело и второе антитело соединены линкером. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело), включает первое антитело, линкер и второе антитело от N-конца до C-конца. В некоторых вариантах осуществления второе антитело представляет собой тандемный повтор первого антитела. В некоторых вариантах осуществления первое антитело и второе антитело распознают разные эпитопы на клаудине 18.2. В некоторых вариантах осуществления первое антитело и второе антитело распознают тот же эпитоп на клаудине 18.2.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой моноклональное антитело. Моноклональные антитела могут быть получены любым способом, известным специалистам в данной области. Одним из иллюстративных способов является скрининг библиотек экспрессии белков, например, библиотек фагового или рибосомного дисплея. Фаговый дисплей описан, например, в Ladner et al., U.S. Patent No. 5,223,409; Smith (1985) Science 228:1315-1317; and WO 92/18619. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные моноклональные антитела выделяют из библиотек фагового дисплея, экспрессирующих переменные домены или CDR желаемого вида. Скрининг фаговых библиотек может быть выполнен различными способами, известными в данной области.

В данной области известны способы достижения высокой аффинности связывания с гуманизованными антителами. Не имеющим ограничительного характера примером такого способа является гипермутация переменного участка и отбор клеток, экспрессирующих такие высоко аффинные антитела (созревание аффинности). Помимо использования дисплейных библиотек, указанный антиген (например, рекомбинантный клаудин 18.2 или его эпитоп) может быть использован для иммунизации животного, не являющегося человеком, например, грызуна. В некоторых вариантах осуществления антиген-связывающие фрагменты грызунов (например, мышинные антиген-связывающие фрагменты) могут быть созданы и выделены с использованием способов, известных в данной области и/или описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления мышь может быть иммунизирована антигеном (например, рекомбинантным клаудином 18.2 или его эпитопом).

В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела получают способами с использованием гибридомы, известными специалисту в данной области.

Например, с использованием способа гибридомы иммунизируют мышь, крысу, кролика, хомяка или другое подходящее животное-хозяина, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления лимфоциты иммунизируют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой белок человека или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммунизирующий антиген представляет собой белок человека или его фрагмент.

После иммунизации лимфоциты выделяют и сливают с подходящей клеточной линией миеломы, используя, например, полиэтиленгликоль. Клетки гибридомы отбирают с использованием специализированных сред, известных в данной области, и не слитые лимфоциты и клетки миеломы не выживают в процессе отбора. Гибридомы, которые продуцируют моноклональные антитела, направленные на выбранный антиген, могут быть идентифицированы различными способами, включая, помимо прочего, иммунопреципитацию, иммуноблоттинг и анализы связывания *in vitro* (например, проточная цитометрия, FACS, ELISA, SPR (например, Biacore), и радиоиммуноанализ). После идентификации клеток гибридомы, продуцирующих антитела желаемой специфичности, аффинности и/или активности, клоны могут быть субклонированы с помощью предельного разведения или других способов. Гибридомы могут быть размножены либо в культуре *in vitro* с использованием стандартных методов, либо *in vivo* как ас-

цитные опухоли у животных. Моноклональные антитела могут быть очищены из культуральной среды или асцитного флюида стандартными способами, известными в данной области, включая, помимо прочего, аффинную хроматографию, ионообменную хроматографию, гель-электрофорез и диализ.

В некоторых вариантах осуществления моноклональные антитела получают способами с использованием рекомбинантной ДНК, известными специалисту в данной области. Например, полинуклеотиды, кодирующие антитело, выделяют из зрелых В-клеток или клеток гибридомы, например, с помощью RT-PCR (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) с использованием олигонуклеотидных праймеров, которые специфически амплифицируют гены, кодирующие тяжелую и легкую цепи антитела, и их последовательность определяют с использованием стандартных методов. Затем выделенные полинуклеотиды, кодирующие тяжелую и легкую цепи, клонируют в подходящие векторы экспрессии, которые продуцируют моноклональные антитела при трансфекции в клетки хозяина, такие как *E. coli*, обезьяньи клетки COS, клетки яичников китайского хомячка (CHO) или клетки миеломы, которые в противном случае не продуцируют белки иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантные моноклональные антитела выделяют из библиотек фагового дисплея, экспрессирующих переменные домены или CDR желаемого вида. Скрининг фаговых библиотек может быть выполнен различными способами, известными в данной области.

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело модифицируют с использованием метода рекомбинантной ДНК для создания альтернативных антител. В некоторых вариантах осуществления константные домены легкой цепи и тяжелой цепи мышинного моноклонального антитела заменяют константными участками человеческого антитела для получения химерного антитела. В некоторых вариантах осуществления константные участки усекают или удаляют для получения желаемого фрагмента антитела моноклонального антитела. В некоторых вариантах осуществления для оптимизации специфичности и/или аффинности моноклонального антитела используют сайт-направленный мутагенез или высокоплотный мутагенез переменного участка (участков).

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой гуманизированное антитело. В данной области известны различные способы получения гуманизированных антител. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит один или более аминокислотных остатков, которые были введены в его последовательность из источника не человеческого происхождения. В некоторых вариантах осуществления гуманизацию проводят путем замены одной или нескольких последовательностей CDR не человеческого происхождения соответствующими последовательностями CDR человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела создают путем замены всех трех CDR антитела не человеческого происхождения (например, антитела тяжелой цепи или легкой цепи) соответствующими CDR человеческого антитела. В некоторых вариантах осуществления гуманизированные антитела создают путем замены всех шести CDR антитела не человеческого происхождения (например, мышинного антитела) соответствующими CDR человеческого антитела.

Выбор того, какой переменный участок тяжелой цепи человека и/или переменный участок легкой цепи человека использовать для получения гуманизированных антител, может быть сделан на основе множества факторов и множеством способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления в качестве каркаса переменного участка выбирают конкретный каркас переменного участка, полученный из консенсусной последовательности всех человеческих антител конкретной подгруппы легких или тяжелых цепей. В некоторых вариантах осуществления последовательность каркаса переменного участка происходит из консенсусных последовательностей наиболее распространенных подклассов человека.

В некоторых вариантах осуществления гены зародышевой линии человека используют в качестве источника последовательностей каркаса переменного участка.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой человеческое антитело. Человеческие антитела могут быть получены с использованием различных методов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления человеческие антитела создают из иммортализованных В-лимфоцитов человека, иммунизированных *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления человеческие антитела создают из лимфоцитов, выделенных от иммунизированного человека. В любом случае могут быть созданы и выделены клетки, которые продуцируют антитело, направленное против антигена-мишени. В некоторых вариантах осуществления человеческое антитело выбирают из фаговой библиотеки, причем указанная фаговая библиотека экспрессирует человеческие антитела. В качестве альтернативы, метод фагового дисплея может быть использован для получения человеческих антител и фрагментов антител *in vitro* из репертуаров генов переменного участка иммуноглобулина от неиммунизированных доноров. Способы создания и использования фаговых библиотек антител хорошо известны в данной области. После того, как антитела идентифицированы, для создания человеческих антител с более высокой аффинностью могут быть использованы стратегии созревания аффинности, известные в данной области, включая, помимо прочего, перестановку цепей и сайт-направленный мутагенез. В некоторых вариантах осуществления человеческие антитела продуцируются у трансгенных мышей, которые содержат локусы иммуноглобулина человека. После иммунизации эти мыши способны

продуцировать полный набор человеческих антител в отсутствие выработки эндогенного иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой антитело, связывающее клаудин 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело, связывающее клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает эпитоп клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает внеклеточный домен клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает первую внеклеточную петлю клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает вторую внеклеточную петлю клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 20 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 50 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 связывает клаудин 18.2 с аффинностью, которая по меньшей мере в 100 раз превышает аффинность антитела к клаудину 18.1. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 не связывает клаудин 18.1 обнаруживаемым образом.

Специалисты в данной области определяют CDR антитела с использованием различных способов/систем. Эти системы и/или определения разрабатывались и уточнялись в течение ряда лет, и включают номенклатуру Кэбота, Чотиа, IMGT, AbM и Contact. Определение Кэбота основано на вариативности последовательностей и широко используется. Определение Чотиа основано на расположении участков структурных петель. Система IMGT основана на вариативности последовательности и ее расположении в структуре вариативного домена. Определение AbM представляет собой компромисс между номенклатурой Кэбота и Чотиа. Определение Contact основано на анализе доступных кристаллических структур антител. Иллюстративная система представляет собой комбинацию Кэбота и Чотиа. Программное обеспечение (например, abYsis) доступно и известно специалистам в данной области для анализа последовательности антитела и определения CDR.

Определенные в настоящем документе последовательности CDR обычно основаны на комбинации определений Кэбота и Чотиа (иллюстративная система). Однако должно быть понятно, что ссылка на CDR или несколько CDR тяжелой цепи и/или CDR или несколько CDR легкой цепи конкретного антитела будет охватывать все определения CDR, известные специалистам в данной области.

Описанные в настоящем документе группы, связывающие клаудин 18.2, включают антитела к клаудину 18.2, описанные в настоящем документе, и их гуманизированные версии. В некоторых вариантах осуществления антитела к клаудину 18.2 включают 260G9E8, 252F1B10, 257B1G9, 265E6G2, 250F4G4, 262C7C10, 240F8G2, 232C5E3, 252E7C9, 257G7B9, 241H10A1, 273C10E5, 185F2G12, 194D3B2, 207F8G5, 222B6G5, 182D10F1, 234B9D4, 253E4F7, 198F10B8, 213B10A4, 370E2B12C3, 237D2A4, 203A6C9, 201F4H6, 429H6C5, 407D8G1, 419B5G9, 393C2C5, 412B6E4, 414A5F7, 418D2F9, 410H6H3; другие 59B6C4, 246B5F2 (IgM), 418G6A5, 417A6F11, 28C5B1, 35E8D2, 61H12G10, 69D5C1, 181C7B2, 196A12B10, 232D7C8, 233D5E5, 232F1E4, 231H4G11, 226A4B5, 235A10C9, 239H12G9, 248E6A7, 254A8D5, 259C6F4 и 280F3B6.

Основываясь на сходстве последовательностей CDR, антитела к клаудину 18.2, описанные в настоящем документе, можно разделить на пять групп, как показано в таблицах 1 и 2.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой антитело к клаудину 18.2, которое содержит одну, две, три, четыре, пять и/или шесть CDR любого из антител, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 содержит один, два и/или три CDR VH или вариативный участок из табл. 1. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 содержит один, два и/или три CDR VL или вариативный участок из табл. 2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 содержит один, два и/или три CDR VH или вариативный участок из табл. 1 и один, два и/или три CDR VL или вариативный участок из табл. 2.

CDR вариативного участка тяжелой цепи и CDR вариативного участка легкой цепи в таблицах 1 и 2 были определены с помощью системы нумерации Кэбота. Однако, как хорошо известно специалистам в данной области, области CDR также можно определять с помощью других систем, таких как система/способ нумерации Чотиа, IMGT, AbM, или Contact, основанные на последовательностях вариативного участка тяжелой цепи/легкой цепи.

Таблица 1

Аминокислотная последовательность (или идентификационный номер последовательности) переменного участка тяжелой цепи (VH) или CDR VH антител к клаудину 18.2

Антитело	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH	VH
<b>ГРУППА 1</b>				
260G9E8	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTKYNQKFTG (SEQ ID NO:89)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 1
252F1B10	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 3
257B1G9	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 5
265E6G2	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 7
250F4G4	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGRRTNYNQKFKG (SEQ ID NO:91)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 9
262C7C10	NYNIH (SEQ ID NO:71)	YIYPGNGGNYYNQKFK G (SEQ ID NO:92)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 11
240F8G2	NYNIH (SEQ ID NO:71)	YIYPGNGGNYYNQKFK G (SEQ ID NO:92)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 281
232C5E3	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGGTNYNQKFK A (SEQ ID NO:93)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 13, 348-352

252E7C9	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGSYYNQKFK G (SEQ ID NO:94)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO: 15
257G7B9	SHNLH (SEQ ID NO:73)	YIYPGNGNTNYNQKFK G (SEQ ID NO:95)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 17
241H10A1	SFGIN (SEQ ID NO:74)	WIFPGDGNSKYENFKG (SEQ ID NO:96)	FYYGNSFAN (SEQ ID NO:119)	SEQ ID NO: 19
273C10E5	SFGIN (SEQ ID NO:74)	WIFPGDGNSKYENFKG (SEQ ID NO:96)	FYYGNSFAN (SEQ ID NO:119)	SEQ ID NO: 21
234A10F7	SFGIN (SEQ ID NO:74)	WIFPGDGNSKYENFKG (SEQ ID NO:96)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:495
240D6F5	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:497
242H12D6	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:499
243B4F2	SHNLH (SEQ ID NO:73)	YIYPGNGNTNYNQKFK G (SEQ ID NO:95)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:501
243B4F7	SHNLH (SEQ ID NO:73)	YIYPGNGNTNYNQKFK G (SEQ ID NO:95)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:503
243F6D2	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTYYNQKFK G (SEQ ID NO:202)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO:505
250F4G1	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGRTNYNQKFKG (SEQ ID NO:91)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:507
257F1E11	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:509
257G7F7	SHNLH (SEQ ID NO:73)	YIYPGNGNTNYNQKFK G (SEQ ID NO:95)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:511
260F8A6	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGNTYYNQKFK G (SEQ ID NO:390)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO:513
268D7H9	NYNIH (SEQ ID NO:71)	YIYPGNGGNYYNQKFK G (SEQ ID NO:92)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:515
271B1B6	NYNIH (SEQ ID NO:71)	YIYPGNGGNYYNQKFK G (SEQ ID NO:92)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:517
275H9A2	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGSYYNQKFK G (SEQ ID NO:94)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO:519

Консенсус	<b>X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub></b> X <sub>1</sub> =S,N X <sub>2</sub> =H,Y,F X <sub>3</sub> =N,G X <sub>4</sub> =M,I,L X <sub>5</sub> =S,N (SEQ ID NO: 174)	<b>X<sub>6</sub>IX<sub>7</sub>PGX<sub>8</sub>GX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>YN</b> <b>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>FX<sub>14</sub>X<sub>15</sub></b> X <sub>6</sub> =Y,W X <sub>7</sub> =Y,F X <sub>8</sub> =N,D X <sub>9</sub> =G,R,N X <sub>10</sub> =T,N,S X <sub>11</sub> =K,N,Y X <sub>12</sub> =Q,E X <sub>13</sub> =K,N X <sub>14</sub> =T,K X <sub>15</sub> =G,A (SEQ ID NO: 175)	<b>X<sub>16</sub>YYGNSFX<sub>17</sub>X<sub>18</sub></b> X <sub>16</sub> =D,F X <sub>17</sub> =A,V X <sub>18</sub> =Y,N (SEQ ID NO: 176)	
Модель	<b>SHNMH</b> (SEQ ID NO:69)	<b>YIYPGNGGTNYNQKFKG</b> (SEQ ID NO:90)	<b>DYYGNSFAY</b> (SEQ ID NO:117)	
<b>ГРУППА 2</b>				
185F2G12	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTNYNQKFKG (SEQ ID NO:97)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 23
194D3B2	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTNYNQKFR D (SEQ ID NO:98)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 25
207F8G5	SYNIH (SEQ ID NO:75)	YISPGNGGSNYNLKFKD (SEQ ID NO:99)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 27, 337-345
222B6G5	SYNIH (SEQ ID NO:75)	YISPGNGGTYYNLKFKD (SEQ ID NO:100)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 29
182D10F1	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	GRGFTY (SEQ ID NO:121)	SEQ ID NO: 31
234B9D4	SYYIH (SEQ ID NO:76)	YIDPFNGGTRYNQKFEG (SEQ ID NO:101)	LRFFTY (SEQ ID NO:122)	SEQ ID NO: 33
253E4F7	SYYIH (SEQ ID NO:76)	YIDPFNGGTRYNQKFEG (SEQ ID NO:101)	LRFLAY (SEQ ID NO:123)	SEQ ID NO: 35
198F10B8	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTNYNQKFK D (SEQ ID NO:201)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 263
213B10A4	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGGTYYNQKFK G (SEQ ID NO:202)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 265
Консенсус	<b>SYX<sub>27</sub>X<sub>28</sub>H</b> X <sub>27</sub> =N,Y X <sub>28</sub> =M,I (SEQ ID NO: 177)	<b>YIX<sub>29</sub>PX<sub>30</sub>NGGX<sub>31</sub>X<sub>32</sub>YX<sub>33</sub>X<sub>34</sub></b> <b>KFX<sub>35</sub>X<sub>36</sub></b> X <sub>29</sub> =Y,S,D X <sub>30</sub> =G,F X <sub>31</sub> =T,S X <sub>32</sub> =N,Y,R X <sub>33</sub> =S,N X <sub>34</sub> =Q,L X <sub>35</sub> =K,R,E X <sub>36</sub> =G,D (SEQ ID NO: 178)	<b>X<sub>37</sub>RX<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>Y</b> X <sub>37</sub> =G,L X <sub>38</sub> =G,F X <sub>39</sub> =F,L X <sub>40</sub> =A,T (SEQ ID NO: 179)	

Модель	<b>SYNIH</b> (SEQ ID NO: 75)	<b>YIYPGNGGTNYNQKFK</b> <b>G</b> (SEQ ID NO: 90)	<b>GRGFAY</b> (SEQ ID NO: 120)	
<b>ГРУППА 3</b>				
370 E2B12C3	TYGVH (SEQ ID NO:77)	VIWAGGSTNYNS ALMS (SEQ ID NO:102)	AAYYGN GLDY (SEQ ID NO:124)	SEQ ID NO: 37, 372- 374
237D2A4	SYGVS (SEQ ID NO:78)	VIWGDGSTNYHSTLIS (SEQ ID NO:103)	AGRGNALDY (SEQ ID NO:125)	SEQ ID NO: 39, 355-362
203A6C9	RYGVH (SEQ ID NO:79)	VIWSSGNTDYNAAFIS (SEQ ID NO:104)	AAYFGNSFDY (SEQ ID NO:126)	SEQ ID NO: 41
201F4H6	SYGVS (SEQ ID NO:78)	VIWAGGNTNYNSALMS (SEQ ID NO:105)	VYYGNAMDY (SEQ ID NO:127)	SEQ ID NO: 43
200A4H8	RYGVH (SEQ ID NO:79)	VIWSSGNTDYNAAFIS (SEQ ID NO:104)	AAYFGNSFDY (SEQ ID NO:126)	SEQ ID NO:521
203A6D5	RYGVH (SEQ ID NO:79)	VIWSSGNTDYNAAFIS (SEQ ID NO:104)	AAYFGNSFDY (SEQ ID NO:126)	SEQ ID NO:523
248G8E8	TYGVS (SEQ ID NO:209)	VIWGDGSTNYHSTLIS (SEQ ID NO:103)	AGRGNALDY (SEQ ID NO:125)	SEQ ID NO:525
Консенсус	<b>X<sub>47</sub>YGVX<sub>48</sub></b> X <sub>47</sub> =T,S,R X <sub>48</sub> =H,S (SEQ ID NO: 180)	<b>VIWX<sub>49</sub>X<sub>50</sub>GX<sub>51</sub>TX<sub>52</sub>YX<sub>53</sub></b> <b>X<sub>54</sub></b> <b>X<sub>55</sub>X<sub>56</sub>X<sub>57</sub>S</b> X <sub>49</sub> =A,G,S X <sub>50</sub> =G,D X <sub>51</sub> =S,N X <sub>52</sub> =N,D X <sub>53</sub> =N,H X <sub>54</sub> =S,A X <sub>55</sub> =A,T X <sub>56</sub> =L,F X <sub>57</sub> =M,I (SEQ ID NO: 181)	<b>X<sub>58</sub>X<sub>59</sub>X<sub>60</sub>X<sub>61</sub>GNX<sub>62</sub>X<sub>63</sub>DY</b> (SEQ ID NO: 182) X <sub>58</sub> =A или нуль X <sub>59</sub> =A,G,V X <sub>60</sub> =Y,R X <sub>61</sub> =Y,F или нуль X <sub>62</sub> =A,G,S X <sub>63</sub> =L,F,M	
Модель	<b>SYGVS</b> (SEQ ID NO: 78)	<b>VIWAGGSTNYHSALMS</b> (SEQ ID NO:197)	<b>AAYYGNALDY</b> (SEQ ID NO: 198)	
<b>ГРУППА 4</b>				
429H6C5	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSTIYYAHTVKG (SEQ ID NO:106)	FYYGNSFVN (SEQ ID NO:128)	SEQ ID NO: 47
407D8G1	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO: 49

419B5G9	TFGMH (SEQ ID NO:82)	YISGGSTTIFYADTVKG (SEQ ID NO:108)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO: 51
393C2C5	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO: 53
412B6E4	SFGVH (SEQ ID NO:83)	YISSGSSTIYYAHSVKG (SEQ ID NO:110)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO: 55, 383-385
414A5F7	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO: 57
418D2F9	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YINTGSSTIYYADTVKG (SEQ ID NO:111)	IYYGNSFVY (SEQ ID NO:132)	SEQ ID NO: 59
410H6H3	SSGMH (SEQ ID NO:84)	YISSGSNTIYYADTLKG (SEQ ID NO:112)	IYYGNSFVY (SEQ ID NO:132)	SEQ ID NO: 61, 378-380
391F1G2	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO:527
406F11G8	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO:529
410A9A9	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:531
410D9G2	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:533
416F12F3	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSTIYYAHSVKG (SEQ ID NO:110)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:535
420H3H9	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSTIYYAHSVKG (SEQ ID NO:110)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:537
411G12G1	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:539
429G4E9	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:541
391H11H3	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:543
395B3C11	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:545
406E1H7	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:547
414H6G2	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:549
420G10G3	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:551
422E8F9	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:553
422F4B6	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO:555
425B3D5	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:557
425C6D3	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:559
426H6E11	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:107)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:561

Консенсус	<b>X<sub>72</sub>X<sub>73</sub>GMH</b> X <sub>72</sub> =S, G, T X <sub>73</sub> =F, S (SEQ ID NO: 183)	<b>YIX<sub>74</sub>X<sub>75</sub>GSX<sub>76</sub>X<sub>77</sub>IX<sub>78</sub>YA</b> <b>X<sub>79</sub>X<sub>80</sub>X<sub>81</sub>X<sub>82</sub>G</b> X <sub>74</sub> =S, N X <sub>75</sub> =S, G, T X <sub>76</sub> =S, R, T, N X <sub>77</sub> =T, P X <sub>78</sub> =Y, F X <sub>79</sub> =D, H X <sub>80</sub> =T, S X <sub>81</sub> =V, L X <sub>82</sub> =K, Q (SEQ ID NO: 184)	<b>X<sub>83</sub>YYGNSFX<sub>84</sub>X<sub>85</sub></b> X <sub>83</sub> =F, I X <sub>84</sub> =V, D, A X <sub>85</sub> =Y, N, H (SEQ ID NO: 185)	
Модель	<b>SGFTFSSFGMH</b> (SEQ ID NO: <b>80</b> )	<b>YISSGSSTIYADTVKG</b> (SEQ ID NO: <b>199</b> )	<b>FYYGNSFAY</b> (SEQ ID NO: <b>130</b> )	
<b>ДРУГИЕ</b>				
59B6C4	SSWMH (SEQ ID NO:85)	ANYPGKSDTTYTQKFK G (SEQ ID NO:113)	GAYYGNAMDY (SEQ ID NO: 133)	SEQ ID NO: 67
246B5F2 (IgM)	NYAMS (SEQ ID NO:86)	TISSGRSSTIYPDSVKG (SEQ ID NO:114)	LGRGNAMEY (SEQ ID NO:134)	SEQ ID NO: 45, 365-369
418G6A5	SFGMH (SEQ ID NO:87)	YISSGSSPMYADTVKG (SEQ ID NO:115)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO: 63
417A6F11	SGYSFTGYTM N (SEQ ID NO:88)	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO:116)	GDY (SEQ ID NO:135)	SEQ ID NO: 65
28C5B1	SYWIE (SEQ ID NO:203)	EILPGSGSTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 211)	YGGLRRYFDY (SEQ ID NO:225)	SEQ ID NO: 251
35E8D2	TAGMQ (SEQ ID NO:204)	WINTHSRVPNFAEDFKG (SEQ ID NO:212)	LGKGNTMDF (SEQ ID NO:226)	SEQ ID NO: 253
61H12G10	DYGVS (SEQ ID NO:205)	VIWGGGSTYYNSALKS (SEQ ID NO:213)	HHYGNACDY (SEQ ID NO:227)	SEQ ID NO: 255
69D5C1	DYGMA (SEQ ID NO:206)	FISNLAYSIIYADTVTG (SEQ ID NO:214)	IYYGNSFAY (SEQ ID NO:131)	SEQ ID NO: 257
181C7B2	YGVH (SEQ ID NO:207)	VIWRGGNTDYNAAFIS (SEQ ID NO:215)	AAYYGNCFDY (SEQ ID NO:228)	SEQ ID NO: 259
196A12B1 0	DYSMH (SEQ ID NO:208)	WINSETGEATYADDFRG (SEQ ID NO:216)	FYYGNSFAS (SEQ ID NO:229)	SEQ ID NO: 261
232D7C8	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYFGNSFAY (SEQ ID NO:230)	SEQ ID NO: 267
233D5E5	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGDTNYNQKFK G (SEQ ID NO:217)	DYYGNSFAY SEQ ID NO:117	SEQ ID NO: 269

232F1E4	TYGVS (SEQ ID NO:209)	VIWGDGSTHYHSALIS (SEQ ID NO:218)	PGRGNAMDY (SEQ ID NO:231)	SEQ ID NO: 271
231H4G11	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YISPGNGYTNYNQKFRG (SEQ ID NO:219)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 273
226A4B5	SYNIH (SEQ ID NO:75)	YIYPGSGGSNYNQKFM G (SEQ ID NO:220)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO: 275
235A10C9	SIINMII (SEQ ID NO:69)	YIYPGNSGTYNQKFTG (SEQ ID NO:221)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 277
239H12G9	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGAPNYNQKFRG (SEQ ID NO:222)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO: 279
248E6A7	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGTYYNQKFK V (SEQ ID NO:223)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO: 283
254A8D5	SYTVS (SEQ ID NO:210)	TSIVGSTYTYFPDSVKG (SEQ ID NO:224)	LGRGNAMDY (SEQ ID NO:232)	SEQ ID NO: 285
259C6F4	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGDTNYNQKFK G (SEQ ID NO:217)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO: 287
280F3B6	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO: 289
59B6C9E8	SSWMH (SEQ ID NO:85)	ANYPGKSDTTYTQKFK G (SEQ ID NO:113)	GAYYGNAMEY (SEQ ID NO: 133)	SEQ ID NO:563
186F7E10	SYAMS (SEQ ID NO:392)	TITSGVSHTYFDSVKG (SEQ ID NO:393)	LYYGNSLDY (SEQ ID NO:394)	SEQ ID NO:565
186G12H3	SYAMS (SEQ ID NO:392)	TISSGGSYTYFDSVKG (SEQ ID NO:395)	LYYGNALDY (SEQ ID NO:396)	SEQ ID NO:567
194A2F7	DYLIIH (SEQ ID NO:397)	WINTETGEPTYADDFKG (SEQ ID NO:398)	IYYGNSFDY (SEQ ID NO:399)	SEQ ID NO:569
217D9G2	SYNIH (SEQ ID NO:75)	YISPGNGGSNYNLNFKD (SEQ ID NO:400)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO:571
219F9B8	SYNMH (SEQ ID NO:70)	YIYPGNGHTNYNQKFK G (SEQ ID NO:401)	GRGFAY (SEQ ID NO:120)	SEQ ID NO:573
231C11E9	NYVMC (SEQ ID NO:402)	TISSGNFYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:403)	LGRGNALDN (SEQ ID NO:404)	SEQ ID NO:575
234C9G5	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YISPGNGYTNYNQKFRG (SEQ ID NO:219)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:577
234E1F12	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGDTNYNQKFK G (SEQ ID NO:217)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:579
240A8E7	NYNIH (SEQ ID NO:71)	YIYPGNGDNYYNQKFK G (SEQ ID NO:405)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:581

242F5H2	SYTVS (SEQ ID NO:210)	TSIVGSTYTYFPDSVKG (SEQ ID NO:224)	LGRGNAMDY (SEQ ID NO:232)	SEQ ID NO:583
244A1B8	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGAPNYNQKFRG (SEQ ID NO:222)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO:585
252C10F6	NYGVH (SEQ ID NO:406)	VIWSSGNTDYNTVFKA (SEQ ID NO:407)	NLYGNYDYAMD Y (SEQ ID NO:408)	SEQ ID NO:587
256C3D3	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YISPGNGYTNYNQKFRG (SEQ ID NO:219)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:589
258D11C4	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTNYNQKFK G (SEQ ID NO:90)	DYYGNSFAY (SEQ ID NO:117)	SEQ ID NO:591
259B4D4	SYMMH (SEQ ID NO:409)	YIDPFNGNTRYNQKFKD (SEQ ID NO:410)	LRFFAY (SEQ ID NO:411)	SEQ ID NO:593
259C6F7	SHNIH (SEQ ID NO:72)	YIYPGNGDTNYNQKFK G (SEQ ID NO:217)	DYYGNSFVY (SEQ ID NO:118)	SEQ ID NO:595
262H9H6	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YISPGNGYTNYNQKFRG (SEQ ID NO:219)	DYYGNSFTY (SEQ ID NO:416)	SEQ ID NO:597
263E9F3	SYIHI (SEQ ID NO:76)	YIDPFSGGTRYNQKFEG (SEQ ID NO:412)	LRFFAY (SEQ ID NO:411)	SEQ ID NO:599
266B11F7	TYGVT (SEQ ID NO:413)	VIWGDGSTNYHSALTS (SEQ ID NO:414)	PGRGNALDY (SEQ ID NO:415)	SEQ ID NO:601
267B2C5	TYGVS (SEQ ID NO:209)	VIWGDGSTHYHSALIS (SEQ ID NO:218)	PGRGNAMDY (SEQ ID NO:231)	SEQ ID NO:603
267H5F12	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YISPGNGYTNYNQKFRG (SEQ ID NO:219)	DYYGNSFTY (SEQ ID NO:416)	SEQ ID NO:605
273F3D4	TYGVS (SEQ ID NO:209)	VIWGDGSTHYHSALIS (SEQ ID NO:218)	PGRGNAMDY (SEQ ID NO:231)	SEQ ID NO:607
275B2G2	DYTMS (SEQ ID NO:417)	TSIIGGTYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:418 )	LGRGNAMDY (SEQ ID NO:232)	SEQ ID NO:609
277F1F8	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YINPGNGGNNYNYNQKFK G (SEQ ID NO:419 )	DYYGNSFAF (SEQ ID NO:420)	SEQ ID NO:611
286C7F11	DYGVS (SEQ ID NO:205)	VIWNRGNTYYNSALKS (SEQ ID NO:421 )	HDFLRFLDY (SEQ ID NO:422 )	SEQ ID NO:613
292D9C7	DYGVS (SEQ ID NO:205)	VIWGGGNAYYNSALKS (SEQ ID NO:423 )	NGLLRFLDY (SEQ ID NO:424 )	SEQ ID NO:615
392A11C8	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:617
392C2F10	GYTMN (SEQ ID NO:88)	LINPFNGGTNYNQKFKG (SEQ ID NO:425 )	GDY (SEQ ID NO:135)	SEQ ID NO:619
394C2G5	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YVSSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:426 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:621

405G8F11	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFAY (SEQ ID NO:130)	SEQ ID NO:623
406G3C4	SYIY (SEQ ID NO:427 )	YIDPFGNGNTNYNQKFKG (SEQ ID NO:428 )	VNGYGRGAMD Y (SEQ ID NO:429 )	SEQ ID NO:625
407A8G10	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:627
407E11H8	DFGMH (SEQ ID NO:430 )	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYFGNSFDH (SEQ ID NO:431 )	SEQ ID NO:629
407H12E6	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:631
409D1A7	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:633
409G10G6	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSDRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:432 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:635
411A6E3	DFGMH (SEQ ID NO:430 )	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYFGNSFDH (SEQ ID NO:431 )	SEQ ID NO:637
411B4G4	GFGLH (SEQ ID NO:433 )	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:639
411G3E10	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:641
413B1C9	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYADTVKG (SEQ ID NO:109)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:643
413C12F8	GFGVH (SEQ ID NO:434 )	YIGSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:435 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:645
413H4G12	GYTMN (SEQ ID NO:88)	LINPFGNGTNYNQKFKG (SEQ ID NO:425 )	GDY (SEQ ID NO:135)	SEQ ID NO:647
418B11D3	SYMY (SEQ ID NO:436 )	YIDPFGNGNTNYNQKFKG (SEQ ID NO:428 )	VNGYGRGAMD Y (SEQ ID NO:429 )	SEQ ID NO:649
418B8B10	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYTDTVKG (SEQ ID NO:437 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:651
419A10D4	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:653
419A5F3	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSDRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:432 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:655
420D5H5	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYVDTVEG (SEQ ID NO:438 )	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:657
420F12G8	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:659
420H7E6	SFGMH (SEQ ID NO:80)	FISGGGSPIFYADSVKG (SEQ ID NO:439 )	FYFGNSFAY (SEQ ID NO:441 )	SEQ ID NO:661
421H4G3	GFGLH (SEQ ID NO:433 )	YISSGSRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYFGNSFDH (SEQ ID NO:431 )	SEQ ID NO:663
423B2B5	SFGMH (SEQ ID NO:80)	YISSGSSPIYYSDTVKG (SEQ ID NO:442 )	IYYGNSFDH (SEQ ID NO:443 )	SEQ ID NO:665

423C10E1	SFGMH (SEQ ID NO:80)	FISGGGSPIFYADSVKG (SEQ ID NO:440)	FYFGNSFAY (SEQ ID NO:441)	SEQ ID NO:667
424G9G3	NFWMH (SEQ ID NO:444)	MIDTSNGETRLNQIFKD (SEQ ID NO:445)	YGNFAD (SEQ ID NO: 446)	SEQ ID NO:669
426D9F6	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGRPIYYADTVKG (SEQ ID NO:391)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:671
427C7H2	SYWMH (SEQ ID NO:447)	NIYPGSGSTNYDEKFKS (SEQ ID NO:448)	RITTATRDIYFDY (SEQ ID NO:449)	SEQ ID NO:673
430A11H9	SYTMS (SEQ ID NO:450)	TISSGGSYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:451)	DPGYFAY (SEQ ID NO:452)	SEQ ID NO:675
430B3F1	GFGMH (SEQ ID NO:81)	YISSGGRPIYYADTVQG (SEQ ID NO:453)	FYYGNSFDH (SEQ ID NO:129)	SEQ ID NO:677
279E8B8	SHNMH (SEQ ID NO:69)	YIYPGNGGTKYNQKFTG (SEQ ID NO:89)	DYFGNSFVY (SEQ ID NO:454)	SEQ ID NO:679

Таблица 2. Аминокислотная последовательность (или идентификационный номер последовательно-сти) вариабельного участка легкой цепи (VL) или CDR VL антител клаудина 18.2

Антитело	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL	VL
<b>ГРУППА 1</b>				
260G9E8	KSSQSLNLSGNQKNYL (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYMFPT (SEQ ID NO:150)	SEQ ID NO: 2
252F1B10	KSSQSLFNSGNQKNYL (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPPT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO: 4
257B1G9	KSSQSLFNSGNQKNYL (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPPT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO: 6
265E6G2	KSSQSLNLSGNQKNYL (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPLP (SEQ ID NO:152)	SEQ ID NO: 8
250F4G4	KSSQSLFNSGNQKNYL (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYWYPPT (SEQ ID NO:153)	SEQ ID NO: 10
262C7C10	KSSQSLNLSGNQKNYL (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYYPLT (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO: 12
240F8G2	KSSQSLNLSGNQKNYL (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYYPLT (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO: 282
232C5E3	KSSQSLNLSGNQKNYL (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNGYRFPPT (SEQ ID NO:155)	SEQ ID NO: 14, 353, 354

252E7C9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNFRYPFT (SEQ ID NO:156)	SEQ ID NO: 16
257G7B9	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO: 18
241H10A1	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WAATRES (SEQ ID NO:144)	QNDYFYPFT (SEQ ID NO:158)	SEQ ID NO: 20
273C10E5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WAATRES (SEQ ID NO:144)	QNDYFYPFT (SEQ ID NO:158)	SEQ ID NO: 22
234A10F7	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WAATRES (SEQ ID NO:144)	QNDYFYPFT (SEQ ID NO:158)	SEQ ID NO:496
240D6F5	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPFT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO:498
242H12D6	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPFT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO:500
243B4F2	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:502
243B4F7	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:504
243F6D2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYRYPFT (SEQ ID NO:455)	SEQ ID NO:506
250F4G1	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYWYPFT (SEQ ID NO:153)	SEQ ID NO:508
257F1E11	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYWYPFT (SEQ ID NO:153)	SEQ ID NO:510
257G7F7	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:512
260F8A6	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNMYFPFT (SEQ ID NO:249)	SEQ ID NO:514
268D7H9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYYPLT (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO:516
271B1B6	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYYPLT (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO:518
275H9A2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNFRYPFT (SEQ ID NO:156)	SEQ ID NO:520

Консенсус	<b>KSSQSLX<sub>19</sub>NSGNQKNYLT</b> X <sub>19</sub> =L,F (SEQ ID NO: 186)	<b>WAX<sub>20</sub>TRES</b> X <sub>20</sub> =S,A (SEQ ID NO: 187)	<b>QNX<sub>21</sub>X<sub>22</sub>X<sub>23</sub>X<sub>24</sub>P</b> X <sub>25</sub> X <sub>26</sub> X <sub>21</sub> =D,G,N X <sub>22</sub> =Y,F X <sub>23</sub> =M,R,S,W,Y,F X <sub>24</sub> =F,Y X <sub>25</sub> =F,L X <sub>26</sub> =T,P (SEQ ID NO: 188)	
Модель	<b>KSSQSLNSGNQKNYLT</b> (SEQ ID NO: 136)	<b>WASTRES</b> (SEQ ID NO:143)	<b>QNDYRYPFT</b> (SEQ ID NO: 151)	
<b>ГРУППА 2</b>				
185F2G12	KSSQSLFNTGNQKNYLT (SEQ ID NO:138)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDFSYPFT (SEQ ID NO:159)	SEQ ID NO: 24
194D3B2	KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 26
207F8G5	KSSQSLFNSGNQKNYLI (SEQ ID NO:139)	RASTRDS (SEQ ID NO:146)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 28, 346, 347
222B6G5	KSSQSLFNSGNQKNYLI (SEQ ID NO:139)	RASTRDS (SEQ ID NO:146)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 30
182D10F1	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 32
234B9D4	KSSQSLNSGNQENYLT (SEQ ID NO:140)	RASTRQS (SEQ ID NO:147)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 34
253E4F7	KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	RASTRQS (SEQ ID NO:147)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 36
198F10B8	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 264
213B10A4	KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 266
Консенсус	<b>KSSQSLX<sub>41</sub>NX<sub>42</sub>GNQX<sub>43</sub>N</b> <b>YLX<sub>44</sub></b> X <sub>41</sub> =F,L X <sub>42</sub> =T,S X <sub>43</sub> =K,E X <sub>44</sub> = T,I (SEQ ID NO: 189)	<b>RASTRX<sub>45</sub>S</b> X <sub>45</sub> =E,D,Q (SEQ ID NO: 190)	<b>QNDX<sub>46</sub>SYPLT</b> X <sub>46</sub> =F,Y (SEQ ID NO: 191)	
Модель	<b>KSSQSLFNSGNQKNYLT</b> (SEQ ID NO: 137)	<b>RASTRES</b> (SEQ ID NO: 145)	<b>QNDYSYPFT</b> (SEQ ID NO: 160)	
<b>ГРУППА 3</b>				

370E2B12 C3	KSSQTLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTGES (SEQ ID NO:148)	QNAYFYPFT (SEQ ID NO:161)	SEQ ID NO: 38, 375-377
237D2A4	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSFPLT (SEQ ID NO:162)	SEQ ID NO: 40, 363, 364
203A6C9	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRDS (SEQ ID NO:149)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO: 42
201F4H6	KSSQSLLNSGNQKSYLT (SEQ ID NO:142)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNVYFFPFT (SEQ ID NO:164)	SEQ ID NO: 44
200A4H8	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRDS (SEQ ID NO:149)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO:522
203A6D5	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRDS (SEQ ID NO:149)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO:524
248G8E8	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSFPLT (SEQ ID NO:162)	SEQ ID NO:536
Консенсус	<b>KSSQX<sub>64</sub>LLNSGNQKX<sub>65</sub> YLT</b> X <sub>64</sub> =T, S X <sub>65</sub> =N, S (SEQ ID NO: 192)	<b>WASTX<sub>66</sub>X<sub>67</sub>S</b> X <sub>66</sub> =G, R X <sub>67</sub> =E, D (SEQ ID NO: 193)	<b>QNX<sub>68</sub>YX<sub>69</sub>X<sub>70</sub>PX<sub>71</sub>T</b> X <sub>68</sub> =A, D, N, V X <sub>69</sub> =F, S, I X <sub>70</sub> =Y, F X <sub>71</sub> =F, L (SEQ ID NO: 194)	
Модель	<b>KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)</b>	<b>WASTRES (SEQ ID NO: 143)</b>	<b>QNAYFYPFT (SEQ ID NO: 161)</b>	
<b>ГРУППА 4</b>				
429H6C5	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYIYPLT (SEQ ID NO:165)	SEQ ID NO: 48
407D8G1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO: 50
419B5G9	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPPLT (SEQ ID NO:167)	SEQ ID NO: 52
393C2C5	KSSQTLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPVT (SEQ ID NO:168)	SEQ ID NO: 54
412B6E4	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYTYPLT (SEQ ID NO:169)	SEQ ID NO: 56, 386, 387
414A5F7	KSSQTLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYYYPLT (SEQ ID NO:170)	SEQ ID NO: 58

418D2F9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 60
410H6H3	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYYYPLT (SEQ ID NO:171)	SEQ ID NO: 62, 381, 382
391F1G2	KSSQTLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYYYPLT (SEQ ID NO:170)	SEQ ID NO:528
406F11G8	KSSQTLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYYYPLT (SEQ ID NO:170)	SEQ ID NO:530
410A9A9	KSSQTLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPVT (SEQ ID NO:168)	SEQ ID NO:532
410D9G2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:534
416F12F3	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYTYPLT (SEQ ID NO:169)	SEQ ID NO:536
420H3H9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYTYPLT (SEQ ID NO:169)	SEQ ID NO:538
411G12G1	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSFPLT (SEQ ID NO:162)	SEQ ID NO:540
	KSSQTLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPVT (SEQ ID NO:168)	SEQ ID NO:542
391H11H3	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:544
395B3C11	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:546
406E1H7	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:548
414H6G2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:550
420G10G3	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:552
422E8F9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:554
422F4B6	KSSQTLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPVT (SEQ ID NO:167)	SEQ ID NO:556

425B3D5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:558
425C6D3	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:560
426H6E11	KSSQTLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:141)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:562
Консенсус	<b>KSSQX<sub>86</sub>LLNSGNQKNYLT</b> X <sub>86</sub> =S, T (SEQ ID NO: 195)	<b>WASTRES</b> (SEQ ID NO: 143)	<b>QNX<sub>87</sub>YX<sub>88</sub>X<sub>89</sub>PX<sub>90</sub>T</b> X <sub>87</sub> =A, D, N X <sub>88</sub> =I, S, T, Y X <sub>89</sub> =Y, F X <sub>90</sub> =L, V (SEQ ID NO: 196)	
Модель	<b>KSSQSLNLSGNQKNYLT</b> (SEQ ID NO:136)	<b>WASTRES</b> (SEQ ID NO: 143)	<b>QNAYSYPFT</b> (SEQ ID NO: 167)	
<b>ДРУГИЕ</b>				
59B6C4	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPFT (SEQ ID NO:172)	SEQ ID NO: 68
246B5F2 (IgM)	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPFT (SEQ ID NO:172)	SEQ ID NO: 46, 370, 371
418G6A5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPFT (SEQ ID NO:167)	SEQ ID NO: 64
417A6F11	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPT (SEQ ID NO:173)	SEQ ID NO: 66
28C5B1	KASQDVSTAVA (SEQ ID NO:233)	SASYRYT (SEQ ID NO:241)	QQHYSTPRT (SEQ ID NO:242)	SEQ ID NO: 337252
35E8D2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNSYSFPLT (SEQ ID NO:243)	SEQ ID NO: 254
61H12G10	KSSQSLFNSGNLKNYLT (SEQ ID NO:234)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:244)	SEQ ID NO: 256
69D5C1	KSSQSLNLSGNLRNYLT (SEQ ID NO:235)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNGYSYPFT (SEQ ID NO:245)	SEQ ID NO: 258
181C7B2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO: 260
196A12B1 0	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:236)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYFPLT (SEQ ID NO:246)	SEQ ID NO: 262

232D7C8	KSSQSLFNSGNQRNYLT (SEQ ID NO:237)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPFT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO: 268
233D5E5	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYWYPFT (SEQ ID NO:247)	SEQ ID NO: 270
232F1E4	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYIYPLT (SEQ ID NO:248)	SEQ ID NO: 272
231H4G11	KSSQSLFNSGSQKNYLT (SEQ ID NO:238)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO: 274
226A4B5	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 276
235A10C9	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYMFPT (SEQ ID NO:150)	SEQ ID NO: 278
239H12G9	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPFT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO: 280
248E6A7	KSSQSLFNSGNQKNYLA (SEQ ID NO:239)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYMPFT (SEQ ID NO:249)	SEQ ID NO: 284
254A8D5	RSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNGYSYPFT (SEQ ID NO:245)	SEQ ID NO: 286
259C6F4	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYRFPFT (SEQ ID NO:250)	SEQ ID NO: 288
280F3B6	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYWYPFT (SEQ ID NO:153)	SEQ ID NO: 290
59B6C9E8	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSYPFT (SEQ ID NO:172)	SEQ ID NO: 564
186F7E10	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO: 566
186G12H3	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO: 568
194A2F7	KSSQSLFNSGNQKSYLT (SEQ ID NO:456)	WASTRET (SEQ ID NO:457)	QNAYRFPFT (SEQ ID NO:250)	SEQ ID NO: 570
217D9G2	RSSQSLFNSGNQKNYLI (SEQ ID NO:458)	RASTRDS (SEQ ID NO:146)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 572
219F9B8	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	RASTRES (SEQ ID NO:145)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO: 574

231C11E9	RSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPFT (SEQ ID NO:244)	SEQ ID NO:576
234C9G5	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:578
234E1F12	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYWYPFT (SEQ ID NO:247)	SEQ ID NO:580
240A8E7	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYPFT (SEQ ID NO:459)	SEQ ID NO:582
242F5H2	RSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNGYSYPFT (SEQ ID NO:245)	SEQ ID NO:584
244A1B8	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRYPFT (SEQ ID NO:151)	SEQ ID NO:586
252C10F6	RASQISDYLH (SEQ ID NO:460)	YASQIS (SEQ ID NO:461)	QNGHSFPFT (SEQ ID NO:462)	SEQ ID NO:588
256C3D3	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:590
258D11C4	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRQS (SEQ ID NO:463)	QNDYWFPFT (SEQ ID NO:464)	SEQ ID NO:592
259B4D4	NSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:465)	WASSRES (SEQ ID NO:466)	QNDYSFPLT (SEQ ID NO:162)	SEQ ID NO:594
259C6F7	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYRFPFT (SEQ ID NO:250)	SEQ ID NO:596
262H9H6	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:598
263E9F3	KSSQSLNLSGNQENYLT (SEQ ID NO:140)	RASTRQS (SEQ ID NO:147)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO:600
266B11F7	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYIFPLT (SEQ ID NO:467)	SEQ ID NO:602
267B2C5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYIYPLT (SEQ ID NO:248)	SEQ ID NO:604
267H5F12	KSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:137)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYWFPFT (SEQ ID NO:157)	SEQ ID NO:606
273F3D4	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYIYPLT (SEQ ID NO:248)	SEQ ID NO:608

275B2G2	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSPFT (SEQ ID NO:244)	SEQ ID NO:610
277F1F8	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYRFPFT (SEQ ID NO:468)	SEQ ID NO:612
286C7F11	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	LNDYYYPLT (SEQ ID NO:469)	SEQ ID NO:614
292D9C7	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYYYPLT (SEQ ID NO:154)	SEQ ID NO:616
392A11C8	RSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:618
392C2F10	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QSDYSYPT (SEQ ID NO:470)	SEQ ID NO:620
394C2G5	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:622
405G8F11	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QSAFSYPLT (SEQ ID NO:471)	SEQ ID NO:624
406G3C4	SASSSISYMH (SEQ ID NO:472)	DTSKLAS (SEQ ID NO:473)	QQWSSNPLT (SEQ ID NO:474)	SEQ ID NO:626
407A8G10	RSSQSLLNSGNQRNYLT (SEQ ID NO:475)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:628
407E11H8	RSSQNLLNSGNLKNYLT (SEQ ID NO:476)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:630
407H12E6	KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYFFPLT (SEQ ID NO:477)	SEQ ID NO:632
409D1A7	KSSQSLLNSGNQRNYLT (SEQ ID NO:478)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:634
409G10G6	RSSQSLLNSGNQRNYLT (SEQ ID NO:475)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:636
411A6E3	RSSQNLLNSGNLKNYLT (SEQ ID NO:476)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:638
411B4G4	RSSQSLLNSGNQRNYLT (SEQ ID NO:475)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:640
411G3E10	RSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:642

413B1C9	KSSQSLFNRGNQKSYLT (SEQ ID NO:479)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO:644
413C12F8	RSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:240)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:646
413H4G12	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QSDYSYPT (SEQ ID NO:470)	SEQ ID NO:648
418B11D3	SASSISYMH (SEQ ID NO:472)	DTSKLAS (SEQ ID NO:473)	QQWSSNPLT (SEQ ID NO:474)	SEQ ID NO:650
418B8B10	KSSQSLFNRGNQKSYLT (SEQ ID NO:479)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNNYIYPLT (SEQ ID NO:163)	SEQ ID NO:652
419A10D4	KSSQSLNLSGNQRNYLT (SEQ ID NO:478)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:654
419A5F3	RSSQSLNLSGNQRNYLT (SEQ ID NO:475)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:656
420D5H5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:658
420F12G8	RSSQNLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:480)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPT (SEQ ID NO:481)	SEQ ID NO:660
420H7E6	RSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:482)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QTGFSYPLT (SEQ ID NO:483)	SEQ ID NO:662
421H4G3	RSSQSLNLSGNQRNYLT (SEQ ID NO:475)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:664
423B2B5	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:160)	SEQ ID NO:668
423C10E1	RSSQSLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:482)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QTSFNYPLT (SEQ ID NO:484)	SEQ ID NO:670
424G9G3	RSSQSIVYGNGNTYLE (SEQ ID NO:485)	KVSSRFS (SEQ ID NO:486)	FQGSHVPFT (SEQ ID NO:487)	SEQ ID NO:672
426D9F6	KSSQSLNLSGNQRNYLT (SEQ ID NO:478)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	SEQ ID NO:674
427C7H2	SVSSISSNLH (SEQ ID NO:488)	GTSNLAS (SEQ ID NO:489)	QQWSSYPLT (SEQ ID NO:490)	SEQ ID NO:676
430A11H9	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:491)	NAKTLAE (SEQ ID NO:492)	QHGYGTPYT (SEQ ID NO:493)	SEQ ID NO:678
430B3F1	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNAYSFPLT (SEQ ID NO:166)	
279E8B8	KSSQSLNLSGNQKNYLT (SEQ ID NO:136)	WASTRES (SEQ ID NO:143)	QNDYMPFT (SEQ ID NO:494)	SEQ ID NO:680

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает гуманизованное антитело. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает антитело, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL из антитела, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2,

включает гуманизованную версию антитела, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает вариант описанного в настоящем документе антитела к клаудину 18.2. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до тридцати консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до двадцати пяти консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до двадцати консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до пятнадцати консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до десяти консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до пяти консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от одной до трех консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в участке каркаса антитела.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит: (а) вариативный участок тяжелой цепи (VH), содержащий (1) CDR1 VH, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 69-88, 203-210, 392, 397, 402, 406, 409, 413, 417, 427, 430, 433, 434, 436, 444, 447 и 450 или их варианты, содержащие 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; (2) CDR2 VH, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 89-116, 201, 202, 211-224, 390, 391, 393, 395, 398, 400, 401, 403, 405, 407, 410, 412, 414, 418, 419, 421, 423, 425, 426, 428, 432, 435, 437, 438, 439, 440, 442, 445, 448, 451 и 453, или их варианты, содержащие 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; и (3) CDR3 VH, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 117-135, 225-232, 394, 396, 399, 404, 408, 411, 415, 416, 420, 422, 424, 429, 431, 441, 443, 446, 449, 452 и 454, или их варианты, содержащие 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; и/или вариативный участок легкой цепи (VL) содержащий (1) CDR1 VL, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 136-142, 233-240, 456, 458, 460, 465, 472, 475, 476, 478, 479, 480, 482, 485, 488 и 491, или их варианты, содержащие 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; (2) CDR2 VL, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 143-149, 241, 457, 461, 463, 466, 473, 486, 489 и 492, или их вариантов, содержащих 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены; (3) CDR3 VL, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 150-173, 242-250, 455, 459, 462, 464, 467, 468, 469, 470, 471, 474, 477, 478, 479, 481, 483, 484, 487, 490, 493 и 494 или их вариантов, содержащих 1, 2, 3 или 4 аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR (CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL) содержит одну аминокислотную замену. В некоторых вариантах осуществления CDR (CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL) содержит две аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR (CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL) содержит три аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления CDR (CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL) содержит четыре аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислотных замен представляют собой консервативные замены. В некоторых вариантах осуществления одна или более замен выполняются как часть процесса гуманизации. В некоторых вариантах осуществления одна или более замен выполняются как часть процесса гуманизации зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления одна или более замен выполняются как часть процесса созревания аффинности. В некоторых вариантах осуществления одна или более замен выполняются как часть процесса оптимизации.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит антитело, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL из антитела, описанного в настоящем документе как антитело группы 1, включая 260G9E8, 252F1B10, 257B1G9, 265E6G2, 250F4G4, 262C7C10, 240F8G2, 232C5E3, 252E7C9, 257G7B9, 241H10A1 и 273C10E5. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 1, описанного в настоящем документе, или его гуманизованную версию. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH из антитела группы 1, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 1, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 1, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой гуманизованную версию антитела группы 1, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой вариант антитела группы 1, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит гуманизованную версию антитела группы 1, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит вариант описанного в настоящем документе антитела к клаудину 18.2 группы 1. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от 1 до 30, от 1 до 25, от 1 до 20, от 1 до 15, от 1 до 10, от 1 до 5, или от 1 до 3 консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) не находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в участке каркаса антитела.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечены связывающие группы, которые специфически связываются с клаудином 18.2, содержащие (а) варибельный участок тяжелой цепи (VH), содержащий (1) CDR1 тяжелой цепи (CDR1 VH), содержащий  $X_1X_2X_3X_4X_5$ , где  $X_1$  - S или N;  $X_2$  - H, Y, или F;  $X_3$  - N или G;  $X_4$  - M, I, или L; и  $X_5$  - H или N (SEQ ID NO: 174); (2) CDR2 тяжелой цепи (CDR2VH), содержащий  $X_6IX_7PGX_8GX_9X_{10}X_{11}YNX_{12}X_{13}FX_{14}X_{15}$ , где  $X_6$  - Y или W;  $X_7$  - Y или F;  $X_8$  - N или D;  $X_9$  или Q R, или N;  $X_{10}$  - T, N, или S;  $X_{11}$  - K, N, или Y;  $X_{12}$  - Q или E;  $X_{13}$  - K или N;  $X_{14}$  - T или K; и  $X_{15}$  - G или A (SEQ ID NO: 175); и (3) CDR3 тяжелой цепи (CDR3 VH), содержащий  $X_{16}YYGNSFX_{17}X_{18}$ , где  $X_{16}$  - D или F;  $X_{17}$  - A или V; и  $X_{18}$  - Y или N (SEQ ID NO: 176); и/или (б) варибельный участок легкой цепи (VL), содержащий (1) CDR1 легкой цепи (CDR1 VL), содержащий KSSQSLX<sub>19</sub>NSGNQKNYLT, где  $X_{19}$  - L или F (SEQ ID NO: 186); (2) CDR2 легкой цепи (CDR2 VL), содержащий WAX<sub>20</sub>TRES, где  $X_{20}$  - S или A (SEQ ID NO: 187); и (3) CDR3 легкой цепи (CDR3 VL), содержащий QNX<sub>21</sub>X<sub>22</sub>X<sub>23</sub>X<sub>24</sub>PX<sub>25</sub>X<sub>26</sub>, где  $X_{21}$  - D, Q или N;  $X_{22}$  - Y или F;  $X_{23}$  - M, R, S, W, Y, или F;  $X_{24}$  - F или Y;  $X_{25}$  - F или L; и  $X_{26}$  - T или P (SEQ ID NO: 188).

В некоторых вариантах осуществления изобретения группа, связывающая клаудин 18.2, содержат (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SHNMH (SEQ ID NO: 69); (2) CDR2 VH содержащий YIYPNGGTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 90); и (3) DYYGNSFAY (SEQ ID NO: 117); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 136); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDYRYPFT (SEQ ID NO: 151).

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 89 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 150 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 90 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 151 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 90 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 152 соответственно, или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 91 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 153 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 71, 92 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 154 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 93 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 155 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокис-

лотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 94 и 118 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 156 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 73, 95 и 117 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 157 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 119 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 144 и 158 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения группы, связывающие клаудин 18.2, содержат VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 74, 96 и 130 соответственно; и/или VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 144 и 158 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения группы, связывающие клаудин 18.2, содержат VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 202 и 118 соответственно; и/или VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 455 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения группы, связывающие клаудин 18.2, содержат VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 72, 90 и 117 соответственно; и/или VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 143 и 153 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения группы, связывающие клаудин 18.2, содержат VH, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 69, 390 и 118 соответственно; и/или (б) VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 249 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит антитело, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL из антитела, описанного в настоящем документе как антитело группы 2, а именно, 185F2G12, 194D3B2, 207F8G5, 222B6G5, 182D10F1, 234B9D4, 253E4F7, 241H10A1, или 273C10E5.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 2, описанного в настоящем документе, или его гуманизованную версию. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH из антитела группы 2, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 2, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой гуманизованную версию антитела группы 2, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой вариант антитела группы 2, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит гуманизованную версию антитела группы 2, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит вариант описанного в настоящем документе антитела к клаудину 18.2 группы 2. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от 1 до 30, от 1 до 25, от 1 до 20, от 1 до 15, от 1 до 10, от 1 до 5, или от 1 до 3 консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) не находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления кон-

сервативная аминокислотная замена (замены) находится в участке каркаса антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащий (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYX<sub>27</sub>X<sub>28</sub>H, где X<sub>27</sub> = N или Y; и X<sub>28</sub> - M или I (SEQ ID NO: 177); (2) CDR2 VH, содержащий YIX<sub>29</sub>PX<sub>30</sub>NGGX<sub>31</sub>X<sub>32</sub>YX<sub>33</sub>X<sub>34</sub>KFX<sub>35</sub>X<sub>36</sub>, где X<sub>29</sub> - Y, S или D; X<sub>30</sub> - G или F; X<sub>31</sub> - T или S; X<sub>32</sub> - N, Y или R; X<sub>33</sub> - S или N; X<sub>34</sub> - Q или L; X<sub>35</sub> - K, R или E; X<sub>36</sub> - G или D (SEQ ID NO: 178); и (3) CDR3 VH, содержащий X<sub>37</sub>RX<sub>38</sub>X<sub>39</sub>X<sub>40</sub>Y, где X<sub>37</sub> - G или L; X<sub>38</sub> - G или F; X<sub>39</sub> - F или L; X<sub>40</sub> - A или T (SEQ ID NO: 179); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSLX<sub>41</sub>NX<sub>42</sub>GNQX<sub>43</sub>NYLX<sub>44</sub>, где X<sub>41</sub> - F или L; X<sub>42</sub> - T или S; X<sub>43</sub> - K или E; и X<sub>44</sub> - T или I (SEQ ID NO: 189); (2) CDR2 VL, содержащий RASTRX<sub>45</sub>S, где X<sub>45</sub> - E, D или Q (SEQ ID NO: 190); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDX<sub>46</sub>SYPLT, где X<sub>46</sub> - F или Y (SEQ ID NO: 191).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащий VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYNH (SEQ ID NO: 75); (2) CDR2 VH, содержащий YIYPNGGNTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 90); и (3) GRGFAY (SEQ ID NO: 120); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQLFNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 137); (2) CDR2 VL, содержащий RASTRES (SEQ ID NO: 145); и (3) CDR3 VL, содержащий QNDYSYPLT (SEQ ID NO: 160).

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 97 и 120 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 138, 145 и 159 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 98 и 120 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 145 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 75, 99 и 120 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 139, 146 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 75, 100 и 120 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 139, 146 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 70, 90 и 121 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 137, 145 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 76, 101 и 122 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 140, 147 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 76, 101 и 123 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 147 и 160 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит антитело, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL из антитела, описанного в настоящем документе как антитело группы 3, включая, 370E2B12C3, 237D2A4, 203A6C9 и 201F4H6.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 3, описанного в настоящем документе, или его гуманизованную версию. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH из антитела группы 3, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 3, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH и CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 3, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой гуманизованную версию антитела группы 3, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой вариант антитела группы 3, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит гуманизованную версию антитела группы 3, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит вариант антитела описанного в настоящем документе антитела к клаудину 18.2 группы 3. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от 1 до 30, от 1 до 25, от 1 до 20, от 1 до 15, от 1 до 10, от 1 до 5, или от 1 до 3 консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) не находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в участке каркаса антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащая (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий  $X_{47}YGVX_{48}$ , где  $X_{47}$  - T, S, или R, и  $X_{48}$ , H или S (SEQ ID NO: 180); (2) а CDR2 VH, содержащий  $VIWX49X50GX51TX52YX53X54X55X56X57S$ , где  $X_{49}$  - A, G или S;  $X_{50}$  - G или D;  $X_{51}$  - S или N;  $X_{52}$  - N или D;  $X_{53}$  - N или H;  $X_{54}$  - S или A;  $X_{55}$  - A или T;  $X_{56}$  - L или F; и  $X_{57}$  - M или I (SEQ ID NO: 181); и (3) CDR3 VH, содержащий  $X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}GNX_{62}X_{63}DY$ , где  $X_{58}$  - A или ноль;  $X_{59}$  - A, G или V;  $X_{60}$  - Y или R;  $X_{61}$  - Y, F или ноль;  $X_{62}$  - A, Q или S; и  $X_{63}$  - L, F или M (SEQ ID NO: 182); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий  $KSSQX_{64}LLNSGNQKX_{65}YLT$ , где  $X_{64}$  - T или S; и  $X_{65}$  - N или S (SEQ ID NO: 192); (2) CDR2 VL, содержащий  $WASTX_{66}X_{67}S$ , где  $X_{66}$  - G или R; и  $X_{67}$  - E или D (SEQ ID NO: 193); и (3) CDR3 VL, содержащий  $QNX_{68}YX_{69}X_{70}PX_{71}T$ , где  $X_{68}$  - A, D, N, или V;  $X_{69}$  - F, S или I; и  $X_{70}$  - Y или F; и  $X_{71}$  - F или L (SEQ ID NO: 194).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащая (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий SYGVS (SEQ ID NO: 78); (2) CDR2 VH, содержащий VIWAGGSTNYHSALMS (SEQ ID NO: 197); и (3) AAYYGNALDY (SEQ ID NO: 198); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий KSSQSLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO: 136); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий QNAYFYFPFT (SEQ ID NO: 161).

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 77, 102 и 124 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 148 и 161 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 103 и 125 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 79, 104 и 126 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 149 и 163 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 105 и 127 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR. и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 143 и 164 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения группа, связывающая клаудин 18.2, содержит

VH, содержащий CDR1, VH CDR2 и VH CDR3 VH, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, 103 и 125 соответственно; и/или VL, содержащий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит антитело, содержащее CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и/или CDR3 VL из антитела, описанного в настоящем документе как антитело группы 4, включая 429H6C5, 407D8G1, 419B5G9, 393C2C5, 412B6E4, 414A5F7, 418D2F9, и 410H6H3.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 4, описанного в настоящем документе, или его гуманизованную версию. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VH из антитела группы 4, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит CDR1, CDR2 и CDR3 VL из антитела группы 4, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой гуманизованную версию антитела группы 4, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, представляет собой вариант антитела группы 4, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит гуманизованную версию антитела группы 4, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит вариант описанного в настоящем документе антитела к клаудину 18.2 группы 4. В некоторых вариантах осуществления вариант антитела к клаудину 18.2 содержит от 1 до 30, от 1 до 25, от 1 до 20, от 1 до 15, от 1 до 10, от 1 до 5, или от 1 до 3 консервативных аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) не находится в CDR антитела. В некоторых вариантах осуществления консервативная аминокислотная замена (замены) находится в участке каркаса антитела.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащая (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий  $X_{72}X_{73}GMH$ , где  $X_{72}$  - S, G или T; и  $X_{73}$  - F или S (SEQ ID NO: 183); (2) CDR2 VH, содержащий  $YIX_{74}X_{75}GSX_{76}X_{77}IX_{78}YAX_{79}X_{80}X_{81}X_{82}Q$  где  $X_{74}$  - S или N;  $X_{75}$  - S, Q или T;  $X_{76}$  - S, R, T, или N;  $X_{77}$  - T, или P;  $X_{78}$  - Y или F;  $X_{79}$  - D или H;  $X_{80}$  - T или S;  $X_{81}$  - V или L; и  $X_{82}$  - K или Q (SEQ ID NO: 184), и (3) CDR3 VH, содержащий  $X_{83}YYGNSFX_{84}X_{85}$ , где  $X_{83}$  - F или I;  $X_{84}$  - V, D, или A; и  $X_{85}$  - Y, N, или H (SEQ ID NO: 185); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий  $SSQX_{86}LLNSGNQKNYLT$ , где  $X_{86}$  - S или T (SEQ ID NO: 195); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий  $QNX_{87}YX_{88}X_{89}PX_{90}T$ , где  $X_{87}$  - A, D, или N;  $X_{88}$  - I, S, T, или Y;  $X_{89}$  - Y или F;  $X_{90}$  - L или V (SEQ ID NO: 196).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, присутствует связывающая группа, которая специфически связывается с клаудином 18.2, содержащая (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH, содержащий  $SGFTFSSFGMH$  (SEQ ID NO: 80); (2) а VH CDR2 содержащий  $YISSGSSTIYYADTVKG$  (SEQ ID NO: 199); и (3)  $FYYGNSFAY$  (SEQ ID NO: 130); и/или (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL, содержащий  $KSSQSLLNSGNQKNYLT$  (SEQ ID NO: 136); (2) CDR2 VL, содержащий WASTRES (SEQ ID NO: 143); и (3) CDR3 VL, содержащий  $QNAYSYPILT$  (SEQ ID NO: 167).

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 80, 106 и 128 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 165 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 81, 107 и 129 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 166 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2, содержит VH, содержащий CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 82, 108 и 130 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR; и/или VL, содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 167 соответственно, или их вариант, содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR.



































риантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 69D5C1. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 181C7B2. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 196A12B10. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 232D7C8. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 233D5E5. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 232F1E4. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 231H4G11. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 226A4B5. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 235A10C9. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 239H12G9. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 248E6A7. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 254A8D5. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 259C6F4. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с 280F3B6. В некоторых вариантах осуществления связывающая группа конкурирует за связывание с клаудином 18.2 с любыми другими антителами к клаудину 18.2, описанными в настоящем документе, включая мышинные, химерные и гуманизированные антитела.

В настоящем описании дополнительно рассматриваются дополнительные варианты и эквиваленты, которые по существу гомологичны рекомбинантным, моноклональным, химерным, гуманизированным и человеческим антителам или их фрагментам антител, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления желательно улучшить аффинность связывания антитела. В некоторых вариантах осуществления желательно модулировать биологические свойства антитела, включая, помимо прочего, специфичность, теплоустойчивость, уровень экспрессии, эффекторную функцию (функции), гликозилирование, иммуногенность и/или растворимость. Специалистам в данной области понятно, что замены аминокислот могут изменять посттрансляционные процессы антитела, такие как изменение количества или положения сайтов гликозилирования или изменение характеристик фиксации мембраны.

Изменения могут представлять собой замену, делецию или вставку одного или более нуклеотидов, кодирующих антитело или полипептид, что приводит к изменению аминокислотной последовательности по сравнению с последовательностью нативного антитела или полипептида. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные замены являются результатом замены одной аминокислоты другой аминокислотой, имеющей аналогичные структурные и/или химические свойства, такими как замена лейцина серином, например, консервативные замены аминокислот. Вставки или делеции могут быть в диапазоне от 1 до 5 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления замена, делеция или вставка включает (рецепторы эпсилон), IgA (рецепторы альфа) и IgM (рецепторы мю). Связывание антитела с Fc-рецепторами на поверхности клеток вызывает ряд важных и разнообразных биологических реакций, включая поглощение и разрушение покрытых антителами частиц, клиренс иммунных комплексов, лизис покрытых антителами клеток-мишеней клетками-киллерами (так называемая антителозависимая клеточная цитотоксичность или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, плацентарный перенос и контроль продуцирования иммуноглобулинов.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит описанное в настоящем документе антитело, в котором по меньшей мере одна или более константных участков были модифицированы или удалены. В некоторых вариантах осуществления антитела содержат модификации одной или более из трех константных участков тяжелой цепи (CH1, CH2 или CH3) и/или константной области легкой цепи (CL). В некоторых вариантах осуществления константный участок тяжелой цепи модифицированных антител содержит по меньшей мере один константный участок человека. В некоторых вариантах осуществления константный участок тяжелой цепи модифицированных антител содержит больше чем один константный участок человека. В некоторых вариантах осуществления модификации константного участка включают добавления, делеции или замены одной или более аминокислот в одном или более участках. В некоторых вариантах осуществления один или более участков частично или полностью удалены из константных участков модифицированных антител. В некоторых вариантах осуществления весь домен CH2 был удален из антитела (конструкты ACH2). В некоторых вариантах осуществления удаленный константный участок заменен коротким аминокислотным спейсером, который обеспечивает некоторую молекулярную гибкость, обычно присущую отсутствующему константному участку. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело содержит домен CH3, непосредственно слитый с шарнирным участком антитела. В некоторых вариантах осуществления модифицированное антитело содержит пептидный спейсер, вставленный между шарнирным участком и модифицированными доменами CH2 и/или CH3.

В данной области известно, что константный участок (участки) антитела опосредует несколько эффекторных функций, и эти эффекторные функции могут варьироваться в зависимости от изотипа антитела. Например, связывание компонента C1, комплемента с Fc-участком антител IgG или IgM (связанных с

антигеном), активирует систему комплемента. Активация комплемента важна для опсонизации и лизиса клеточных патогенов. Активация комплемента также стимулирует воспалительную реакцию и может быть причиной аутоиммунной гиперчувствительности. Кроме того, Fc-участок антитела может связываться с клеткой, экспрессирующей Fc-рецептор (FcR). Существует ряд Fc-рецепторов, которые специфичны для различных классов антител, включая IgG (гамма-рецепторы), IgE (эпсилон-рецепторы), IgA (альфа-рецепторы) и IgM (мю-рецепторы). Связывание антитела с Fc-рецепторами на поверхности клеток вызывает ряд важных и разнообразных биологических реакций, включая поглощение и разрушение покрытых антителами частиц, клиренс иммунных комплексов, лизис покрытых антителами клеток-мишеней клетками-киллерами (так называемая антителозависимая клеточная цитотоксичность или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, плацентарный перенос и контроль продуцирования иммуноглобулинов.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, содержит Fc-участок. Специалистам в данной области известны аминокислотные последовательности Fc-участка человеческого IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых случаях Fc-участки с вариациями аминокислот были идентифицированы в нативных антителах. В некоторых вариантах осуществления модифицированные антитела (например, модифицированный Fc-участок) обеспечивают измененные эффекторные функции, которые, в свою очередь, влияют на биологический профиль антитела. Например, в некоторых вариантах осуществления делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или другими способами) константного участка снижает связывание модифицированного антитела с Fc-рецептором при его циркуляции. В некоторых вариантах осуществления модификации константного участка увеличивают время полужизни антитела в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модификации константного участка понижают время полужизни антитела в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления модификации константного участка уменьшают или устраняют ADCC и/или комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC) антитела. В некоторых вариантах осуществления специфические аминокислотные замены в Fc-участке человеческого IgG1 соответствующими остатками IgG2 или IgG4 снижают эффекторные функции (например, ADCC и CDC) в модифицированном антителе. В некоторых вариантах осуществления антитело не выполняет одну или более эффекторных функций (например, "безэффекторные" антитела). В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет активности ADCC и/или активности CDC. В некоторых вариантах осуществления антитело не связывает Fc-рецептор и/или факторы комплемента. В некоторых вариантах осуществления антитело не имеет эффекторной функции (функций). В некоторых вариантах осуществления модификации константного участка увеличивают или усиливают ADCC и/или CDC антитела. В некоторых вариантах осуществления константный участок модифицируют для устранения дисульфидных связей или олигосахаридных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления константный участок модифицируют для добавления/замены одной или более аминокислот для обеспечения одного или более сайтов присоединения цитотоксина, олигосахарида или углеводов. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая Claudin18.2, содержит вариант Fc-участка, который сконструирован с заменами в определенных аминокислотных положениях по сравнению с нативным Fc участком. В некоторых вариантах осуществления Fc-участок слит посредством шарнира. Шарнир может представлять собой шарнир IgG1, шарнир IgG2 или шарнир IgG3.

В некоторых вариантах осуществления варианты могут включать добавление аминокислотных остатков на amino- и/или карбоксильном конце антитела или полипептида. Длина дополнительных аминокислотных остатков может составлять от одного остатка до ста или более остатков. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит N-концевой метионильный остаток. В некоторых вариантах осуществления вариант содержит дополнительный полипептид/белок (например, Fc-участок) для создания гибридного белка. В некоторых вариантах осуществления вариант сконструирован так, чтобы его можно было выявлять, и он может содержать обнаруживаемую метку и/или белок (например, флуоресцентную метку или фермент).

Вариантные антитела или полипептиды, описанные в настоящем документе, могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, включая, помимо прочего, сайт-направленный мутагенез, аланин-сканирующий мутагенез и мутагенез PCR.

В некоторых вариантах осуществления вариант группы, связывающей Claudin18.2, раскрытый в настоящем документе, может сохранять способность распознавать мишень (например, клаудин 18.2) в такой же степени, в той же степени или в большей степени, как родительская связывающая группа. В некоторых вариантах осуществления вариант может быть по меньшей мере примерно на 80, примерно 85, примерно 90, примерно 91, примерно 92, примерно 93%, примерно 94, примерно 95, примерно 96, примерно 97, примерно 98, примерно 99% или более идентичен по аминокислотной последовательности исходной связывающей группе. В некоторых вариантах осуществления вариант может представлять собой аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере примерно на 80, примерно 85, примерно 90, примерно 91, примерно 92, примерно 93, примерно 94, примерно 95, примерно 96, примерно 97, примерно 98, примерно 99% или более идентична антителам, раскрытым в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления вариант группы, связывающей клаудин 18.2, содержит аминокислотную последовательность родительской группы, связывающей клаудин 18.2 с одной или более

консервативными аминокислотными заменами. Консервативные аминокислотные замены известны в данной области и включают аминокислотные замены, в которых одна аминокислота, имеющая определенные физические и/или химические свойства, заменяется другой аминокислотой, которая имеет такие же или подобные химические или физические свойства.

В некоторых вариантах осуществления вариант группы, связывающей клаудин 18.2, содержит аминокислотную последовательность родительской группы, связывающейся с одной или более неконсервативными аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления вариант группы, связывающей клаудин 18.2, содержит аминокислотную последовательность родительской связывающей группы с одной или более неконсервативными аминокислотными заменами, при этом одна или более неконсервативных аминокислотных замен не препятствует или не ингибирует одну или более биологических активностей варианта (например, связывание клаудина 18.2). В некоторых вариантах осуществления одна или более консервативных аминокислотных замен и/или одна или более неконсервативных аминокислотных замен могут усиливать биологическую активность варианта, так что биологическая активность функционального варианта повышается по сравнению с исходной связывающей группой.

В некоторых вариантах осуществления функциональный вариант может иметь 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных замен в CDR (например, CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL) связывающей группы.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе связывающие клаудин 18.2 группы химически модифицированы естественным путем или путем интервенции. В некоторых вариантах осуществления связывающие клаудин 18.2 группы представляют собой антитела к клаудину 18.2, которые были химически модифицированы гликозилированием, ацетилированием, пегилированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией посредством известных защитных/блокирующих групп, протеолитическим расщеплением и/или связыванием с клеточным лигандом или другим белком. Любая из многочисленных химических модификаций может быть проведена известными методами. Антиген-связывающие фрагменты вариантов осуществления изобретения могут содержать один или более аналогов аминокислоты (включая, например, неприродные аминокислоты), а также другие модификации, известные в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело) связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с константой диссоциации ( $K_D$ ) примерно 1 мкМ или меньше, примерно 100 нМ или меньше, примерно 40 нМ или меньше, примерно 20 нМ или меньше, примерно 10 нМ или меньше, примерно 1 нМ или меньше, примерно 0,1 нМ или меньше, 50 пМ или меньше, 10 пМ или меньше, или 1 пМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 20 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 10 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 0,5 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 0,1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 50 пМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 25 пМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 10 пМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с  $K_D$  примерно 1 пМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации связывающего агента (например, антитела) для клаудина 18.2 представляет собой константу диссоциации, определенную с использованием белка клаудина 18.2, иммобилизованного на чувствительном элементе *Viacore*, и связывающий агент протекает через чувствительный элемент. В некоторых вариантах осуществления константа диссоциации связывающего агента (например, антитела) для клаудина 18.2 представляет собой константу диссоциации, определенную с использованием связывающего агента, захваченного антителом против человеческого антитела IgG на чувствительном элементе *Viacore*, и растворимый клаудин 18.2 протекает через чувствительный элемент.

В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело) связывает клаудин 18.2 (например, человеческий клаудин 18.2) с половинной максимальной эффективной концентрацией ( $EC_{50}$ ) примерно 1 мкМ или меньше, примерно 100 нМ или меньше, примерно 40 нМ или меньше, примерно 20 нМ или меньше, примерно 10 нМ или меньше, примерно 1 нМ или меньше, или примерно 0,1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления, группа, связывающая клаудин 18.2 связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 1 мкМ или меньше, примерно 100 нМ или меньше, примерно 40 нМ или меньше, примерно 20 нМ или меньше, примерно 10 нМ или меньше, примерно 1 нМ или меньше, или примерно 0,1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления

группа, связывающая клаудин 18.2, связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 40 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 20 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 10 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 1 нМ или меньше. В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, связывает человеческий клаудин 18.2 с  $EC_{50}$  примерно 0,1 нМ или меньше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описаны полинуклеотиды, включающие полинуклеотиды, кодирующие полипептид (т.е. группу, связывающую клаудин 18.2), описанные в настоящем документе. Термин "полинуклеотиды, кодирующие полипептид" охватывает полинуклеотид, который содержит только кодирующие последовательности для полипептида, а также полинуклеотид, который включает дополнительные кодирующие и/или не кодирующие последовательности. Полинуклеотиды согласно изобретению могут быть в виде РНК или в виде ДНК. ДНК включает кДНК, геномную ДНК и синтетическую ДНК; и может быть двухспиральной или односпиральной, и, в случае односпиральной, может быть кодирующей нитью или не кодирующей (антисмысловой) нитью.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид включает полинуклеотид (например, нуклеотидную последовательность), кодирующий полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-68, 251-290, 337-387 и 495-680.

В настоящем описании также представлены варианты полинуклеотидов, описанных в настоящем документе, причем вариант кодирует, например, фрагменты, аналоги и/или производные группы, связывающей клаудин 18.2, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении обеспечен полинуклеотид, содержащий полинуклеотид, имеющий нуклеотидную последовательность, идентичную по меньшей мере примерно на 80%, идентичную по меньшей мере примерно на 85%, идентичную по меньшей мере примерно на 90%, идентичную по меньшей мере примерно на 95%, идентичную по меньшей мере примерно на 96%, идентичную по меньшей мере примерно на 97%, идентичную по меньшей мере примерно на 98%, или по меньшей мере примерно на 99% идентичную полинуклеотидную последовательность, кодирующей полипептид, описанный в настоящем документе.

Используемое в настоящем документе выражение "полинуклеотид, имеющий нуклеотидную последовательность, по меньшей мере примерно на 95% идентичную полинуклеотидную последовательность" означает, что нуклеотидная последовательность полинуклеотида идентична эталонной последовательности, за исключением того, что полинуклеотидная последовательность может содержать до пяти точковых мутаций на каждые 100 нуклеотидов эталонной нуклеотидной последовательности. Другими словами, для получения полинуклеотида, имеющего нуклеотидную последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную эталонной нуклеотидной последовательности, до 5% нуклеотидов в эталонной последовательности можно удалить или заменить другим нуклеотидом, или количество нуклеотидов до 5% всех нуклеотидов в эталонной последовательности могут быть вставлены в эталонную последовательность. Эти мутации эталонной последовательности могут происходить в 5' или 3' концевых положениях эталонной нуклеотидной последовательности или в любом месте между этими концевыми положениями, перемежаясь либо индивидуально среди нуклеотидов в эталонной последовательности, либо в одной или более смежных группах в эталонной последовательности.

Варианты полинуклеотидов могут содержать изменения в кодирующих участках, не кодирующих участках или в обоих из них. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит изменения, которые вызывают молчащие замены, добавления или делеции, но не изменяют свойства или активности кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида включает молчащие замены, которые не приводят к изменению аминокислотной последовательности полипептида (из-за дегенерации генетического кода). Варианты полинуклеотидов могут быть получены по множеству причин, например, для оптимизации экспрессии кодонов для конкретного хозяина (например, замены кодонов в мРНК человека теми, которые предпочитает бактериальный хозяин, такой как *E. coli*). В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида содержит по меньшей мере одну молчащую мутацию в не кодирующем или кодирующем участке последовательности.

В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для модуляции или изменения экспрессии (или уровней экспрессии) кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для увеличения экспрессии кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления получают вариант полинуклеотида для уменьшения экспрессии кодируемого полипептида. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида имеет повышенную экспрессию кодируемого полипептида по сравнению с исходной полинуклеотидной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления вариант полинуклеотида имеет пониженную экспрессию кодируемого полипептида по сравнению с исходной полинуклеотидной последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит полинуклеотид, имеющий нуклеотидную последовательность, идентичную по меньшей мере примерно на 80%, идентичную по меньшей мере примерно на 85%, идентичную по меньшей мере примерно на 90%, идентичную по меньшей мере примерно на 95%, идентичную по меньшей мере примерно на 96%, идентичную по меньшей мере примерно

на 97%, идентичную по меньшей мере примерно на 98%, или по меньшей мере примерно на 99% идентичную полинуклеотиду кодирующей аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-68, 251-290, 337-387 и 495-680. Также обеспечен полинуклеотид, который содержит полинуклеотид, который гибридизируется с полинуклеотидом, кодирующим аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-68, 251-290, 337-387 и 495-680. В некоторых вариантах осуществления гибридизация происходит в условиях высокой жесткости, которые известны специалистам в данной области.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит кодирующую последовательность для полипептида (например, антитела), слитого в той же рамке считывания с полинуклеотидом, который способствует экспрессии и секреции полипептида из клетки-хозяина (например, лидерная последовательность которого функционирует как секреторная последовательность для контроля транспорта полипептида). Полипептид может иметь лидерную последовательность, расщепленную клеткой-хозяином с образованием "зрелой" формы полипептида.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит кодирующую последовательность для полипептида (например, антитела), слитого в той же рамке считывания с последовательностью маркера или метки. Например, в некоторых вариантах осуществления маркерная последовательность представляет собой гексагистидиновую метку (HIS-метку), которая позволяет эффективно очищать полипептид, слитый с маркером. В некоторых вариантах осуществления изобретения маркерная последовательность представляет собой гемагглютининовую метку (HA), полученную из белка гемагглютинина гриппа, когда используется млекопитающее-хозяин (например, клетки COS-7). В некоторых вариантах осуществления маркерная последовательность представляет собой метку FLAG™. В некоторых вариантах осуществления маркер можно использовать вместе с другими маркерами или метками.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является выделенным. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид является практически чистым.

Также обеспечены векторы и клетки, содержащие полинуклеотиды, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления экспрессионный вектор содержит полинуклеотид, кодирующий группу, связывающую клаудин 18.2, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления экспрессионный вектор содержит молекулу полинуклеотида, кодирующую полипептид, представляющий собой часть группы, связывающей клаудин 18.2, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления экспрессионный вектор содержит молекулу полинуклеотида, кодирующую группу, связывающую клаудин 18.2, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин содержит экспрессионный вектор, содержащий молекулу полинуклеотида, кодирующую полипептид, который является частью группы, связывающей клаудин 18.2, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин содержит полинуклеотид, кодирующий группу, связывающую клаудин 18.2, описанную в настоящем документе.

Описанные в настоящем документе связывающие клаудин 18.2 группы могут быть получены любым способом, известным в данной области, включая методы химического синтеза и рекомбинантной экспрессии. В практике изобретения используются, если не указано иное, обычные методы в молекулярной биологии, микробиологии, генетическом анализе, рекомбинантной ДНК, органической химии, биохимии, PCR, синтезе и модификации олигонуклеотидов, гибридизации нуклеиновых кислот и смежных областях в пределах квалификации в данной области. Эти методы описаны в цитируемых в настоящем документе ссылках и полностью объяснены в литературных источниках. См., например, Maniatis et al. (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook et al. (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook et al. (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren et al. (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering, Second Edition*, Oxford University Press; Lo (ed.) (2006) *Antibody Engineering: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*; Vol. 248, Humana Press, Inc; каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Описанные в настоящем документе связывающие клаудин 18.2 группы могут быть получены и выделены с использованием способов, известных в данной области. Пептиды можно синтезировать, полностью или частично, с использованием химических методов (см., например, Caruthers (1980). *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 215; Horn (1980); и Banga, A.K., *Therapeutic Peptides and Proteins, Formulation, Processing and Delivery Systems* (1995) Technomic Publishing Co., Lancaster, PA). Синтез пептидов может быть выполнен с использованием различных твердофазных методов (см., например, Roberge *Science* 269:202 (1995); Merrifield, *Methods. Enzymol.* 289:3 (1997)) а автоматический синтез может быть осуществлен, например, с использованием синтезатора пептидов ABI 431A (Perkin Elmer) в соответствии с инструкциями производителя. Пептиды также можно синтезировать с использованием комбинаторных методологий. Синтетические остатки и полипептиды могут быть синтезированы с использованием множества процедур и методологий, известных в данной области (см., например, *Organic Syntheses Collective Vol-*

umes, Gilman, et al. (Eds) John Wiley & Sons, Inc., NY). Модифицированные пептиды можно получить методами химической модификации (см., например, Belousov, *Nucleic Acids Res.* 25:3440 (1997); Frenkel, *Free Radic. Biol. Med.* 19:373 (1995); и Blommers, *Biochemistry* 33:7886 (1994)). Вариации, производные, замены и модификации пептидных последовательностей также могут быть выполнены с использованием таких методов, как олигонуклеотид-опосредованный (сайт-направленный) мутагенез, сканирование аланином и мутагенез на основе PCR. Сайт-направленный мутагенез (Carter et al, *Nucl. Acids Res.*, 13:4331 (1986); Zoller et al., *Nucl. Acids Res.* 10:6487 (1987)), касетный мутагенез (Wells et al., *Gene* 34:315 (1985)), мутагенез с рестрикционной селекцией (Wells et al., *Philos. Trans. R. Soc. London SerA* 317:415 (1986)) и другие методы могут быть выполнены на клонированной ДНК для получения пептидных последовательностей, вариантов, слияний и химер, а также их вариантов, производных, замен и модификаций согласно изобретению.

Описанные в настоящем документе связывающие клаудин 18.2 группы, которые содержат антитело, могут быть получены с использованием широкого разнообразия способов, известных в данной области, включая использование гибридных и рекомбинантных технологий или их комбинации. Например, моноклональные антитела могут быть получены с использованием гибридных способов, включая методы, известные в данной области и описанные, например, в Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981), каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. В данной области также известны другие способы получения совместно действующих связывающих.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рекомбинантный экспрессионный вектор используется для амплификации и экспрессии ДНК, кодирующей группу, связывающая клаудин 18.2. Например, рекомбинантный экспрессионный вектор может быть реплицируемым конструктом ДНК, который включает синтетические или полученные из кДНК фрагменты ДНК, кодирующие полипептидную цепь связывающей клаудин 18.2 группы, такой как антитело к клаудину 18.2, функционально связанное с подходящими транскрипционными и/или трансляционными регуляторными элементами, происходящими из генов млекопитающих, микробов, вирусов или насекомых. В некоторых вариантах осуществления используется вирусный вектор. Области ДНК "функционально связаны", когда они функционально связаны друг с другом. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он контролирует транскрипцию последовательности; или сайт связывания рибосомы оперативно связан с кодирующей последовательностью, если он расположен так, чтобы обеспечить трансляцию. В некоторых вариантах осуществления структурные элементы, предназначенные для использования в дрожжевых системах экспрессии, включают лидерную последовательность, обеспечивающую внеклеточную секрецию транслируемого белка клеткой-хозяином. В некоторых вариантах осуществления в ситуациях, когда рекомбинантный белок экспрессируется без лидерной или транспортной последовательности, полипептид может включать N-концевой остаток метионина.

Может быть использован широкий спектр комбинаций экспрессии хозяин/вектор.

Подходящие экспрессионные векторы для эукариотических хозяев включают, например, векторы, содержащие последовательности контроля экспрессии из SV40, вируса папилломы крупного рогатого скота, аденовируса и цитомегаловируса. Подходящие экспрессионные векторы для бактериальных хозяев включают известные бактериальные плазмиды, такие как плазмиды из *E. coli*, включая pCR1, pBR322, pMB9 и их производные, и плазмиды более широкого круга хозяев, такие как M13 и другие филаментозные односпиральные ДНК-фаги.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело) согласно настоящему изобретению, экспрессируется из одного или более векторов. Клетки-хозяева, подходящие для экспрессии группы, связывающей клаудин 18.2 (например, антитело) или белок клаудина 18.2 или его фрагмент, для использования в качестве антигена или иммуногена, включают прокариоты, дрожжевые клетки, клетки насекомых или высшие эукариотические клетки под контроль соответствующих промоторов. Подходящие клонирующие и экспрессирующие векторы для использования с клеточными хозяевами бактерий, грибов, дрожжей и млекопитающих, а также способы продуцирования белка, включая продуцирование антител, хорошо известны в данной области.

Примеры подходящих линий клеток-хозяев млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, клеточные линии COS-7 (производные от почек обезьяны), L-929 (производные от мышинных фибробластов), C127 (производные от мышинной опухоли молочной железы), 3T3 (производные от мышинных фибробластов), СНО (производные от яичников китайского хомячка), HeLa (производные от рака шейки матки человека), ВНК (производные от фибробластов почек хомяка), НЕК-293 (производные от почек эмбриона человека) и их варианты. Экспрессионные векторы млекопитающих могут содержать нетранскрибируемые элементы, такие как ориджин репликации, подходящий промотор и энхансер, связанные с экспрессируемым геном, и другие 5' или 3' фланкирующие нетранскрибируемые последовательности и 5' или 3' нетранскрибируемые последовательности, такие как необходимые сайты связывания рибосом, сайт полиаденилирования, донорные и акцепторные сайты сплайсинга и последовательности терминации транскрипции. Экспрессия рекомбинантных белков в системах культур клеток насекомых (например,

бакуловируса) также предлагает надежный метод получения правильно свернутых и биологически функциональных белков. Бакуловирусные системы для продуцирования гетерологичных белков в клетках насекомых хорошо известны специалистам в данной области.

Таким образом, настоящее описание относится к клеткам, содержащим описанные в настоящем документе группы, связывающие клаудин 18.2. В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют группы, связывающие клаудин 18.2, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют антитело. В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют антитело, которое специфически связывает человеческий клаудин 18.2.

В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют антитело или его вариант, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют химерный вариант антитела, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетки продуцируют гуманизированный вариант антитела, описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой прокариотическую клетку (например, *E. coli*). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой прокариотическую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку гибридомы.

Фрагменты, связывающие клаудин 18.2 (например, антитела) согласно настоящему изобретению, могут быть проанализированы на предмет их физических, химических и/или биологических свойств различными методами, известными в данной области. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 тестируют на его способность связывать клаудин 18.2 (например, клаудин 18.2 человека и/или клаудин 18.2 макаки-резус). Анализы связывания включают, но не ограничиваются ими, SPR (например, *Viacore*), ELISA и FACS. Кроме того, антитела можно оценивать на растворимость, стабильность, теплоустойчивость, вязкость, уровни экспрессии, качество экспрессии и/или эффективность очистки.

Картирование эпитопа - это метод идентификации сайта связывания, участка или эпитопа на белке-мишени, с которым связывается антитело (или другая связывающая группа). В данной области известны различные методы картирования эпитопов на белках-мишенях. Эти методы включают мутагенез, включая, помимо прочего, мутагенез методом дробовика, сайт-направленный мутагенез и сканирование аланина; сканирование домена или фрагмента; сканирование пептидов (например, метод *Peppscan*); методы отображения (например, отображение фага, отображение микробов и отображение рибосомы/мРНК); методы, включающие протеолиз и масс-спектроскопию; и структурное определение (например, рентгеновская кристаллография и NMR). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе группы, связывающие клаудин 18.2 (например, антитела), охарактеризованы анализами, включая, помимо прочего, N-концевое секвенирование, аминокислотный анализ, HPLC, масс-спектрометрию, ионообменную хроматографию и расщепление папаином.

В некоторых вариантах осуществления группа, связывающая клаудин 18.2, включает конъюгаты, содержащие описанное в настоящем документе антитело к клаудину 18.2. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 конъюгировано с цитотоксическим агентом или фрагментом. В некоторых вариантах осуществления антитело к клаудину 18.2 конъюгировано с цитотоксическим агентом с образованием ADC (конъюгата антитело-лекарственное средство). В некоторых вариантах осуществления цитотоксический фрагмент представляет собой химиотерапевтический агент, включая, помимо прочего, метотрексат, адриамицин/доксорубин, мелфалан, митомицин С, хлорамбуцил, дуокармицин, даунорубин, пирролобензодиазепины (PBD) или другие интеркалирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический фрагмент представляет собой ингибитор микротрубочек, включая, помимо прочего, ауристатин, майтанзиноиды (например, DM1 и DM4) и тубулизины. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический фрагмент представляет собой ферментативно активный токсин бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения или его фрагменты, включая, помимо прочего, дифтерийную А-цепь, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, А-цепь экзотоксина, А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модекцина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, белки диантина, белки *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор *Momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор *Saponaire officinalis*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены. В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с одним или более низкомолекулярными токсинами, такими как калихеамицины, майтанзиноиды, трихотены и CC1065.

В некоторых вариантах осуществления, описанная в настоящем документе группа, связывающая клаудин 18.2 (например, антитело), конъюгирована с обнаруживаемым веществом или молекулой, что позволяет использовать агент для диагностики и/или обнаружения. Обнаруживаемое вещество может включать, помимо прочего, ферменты, такие как пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза и ацетилхолинэстераза; простетические группы, такие как биотин и флавин (флавины); флуоресцентные материалы, такие как умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), родамин, тетраметилродамина изотиоцианат (TRITC), дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид, цианин (Cy3) и фикоэритрин; биолюминесцентные материалы, такие как люцифераза; радиоактив-

ные материалы, такие как  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{153}\text{Gd}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{115}\text{In}$ ,  $^{113}\text{In}$ ,  $^{112}\text{In}$ ,  $^m\text{In}$ ,  $^{140}\text{La}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{75}\text{Se}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{113}\text{Sn}$ ,  $^{117}\text{Sn}$ ,  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Ti}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{69}\text{Yb}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ; позитрон-излучающие металлы; и магнитные ионы металлов, металлы, излучающие позитроны; и магнитные ионы металлов.

Фрагмент, связывающий клаудин 18.2 (например, антитело), описанный в настоящем документе, может быть присоединен к твердой подложке. Такие твердые подложки включают, но не ограничиваются ими, стекло, целлюлозу, полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид или полипропилен. В некоторых вариантах осуществления в иммуноанализе используют иммобилизованное антитело к клаудину 18.2. В некоторых вариантах осуществления иммобилизованное антитело к клаудину 18.2 используют для очистки антигена-мишени (например, человеческий клаудин 18.2 или мышиный клаудин 18.2).

Химерный рецептор антигена.

В настоящем документе также представлены CAR, содержащие scFv к клаудину 18.2, описанный в настоящем документе. CAR могут содержать сигнальный пептид на N-конце внеклеточного антиген-связывающего домена, который направляет формирующийся рецептор в эндоплазматический ретикулум, и шарнирный пептид на N-конце внеклеточного антиген-связывающего домена, который делает рецептор более доступным для связывания.

CAR предпочтительно содержат первичный внутриклеточный сигнальный домен и один или более костимулирующих сигнальных доменов. Преимущественно используемый и наиболее эффективный первичный внутриклеточный сигнальный домен представляет собой цитоплазматический домен CD3-дзета, который содержит ITAM, фосфорилирование которых приводит к активации T-клеток. Костимулирующий сигнальный домен может происходить из костимулирующих белков, таких как CD28, CD137 и OX40.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR, имеющий целью клаудин 18.2 (также называемый в настоящем документе "CAR клаудина 18.2"), содержащий полипептид, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий scFv к клаудину 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 представляет собой химерный, человеческий или гуманизированный scFv.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий scFv к клаудину 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен, причем scFv к клаудину 18.2 содержит вариабельный участок тяжелой цепи, имеющий CDR1, CDR2 и CDR3 VH и вариабельный участок легкой цепи, имеющий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, при этом CDR1, CDR2, CDR3 VH и CDR1, CDR2, CDR3 VL содержат любую из следующих аминокислотных последовательностей: (1) SEQ ID NO: 69, 89, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (2) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (3) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (4) SEQ ID NO: 70, 90, 117, 136, 143 и 152 соответственно; (5) SEQ ID NO: 69, 91, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (6) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (7) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (8) SEQ ID NO: 72, 93, 117, 136, 143 и 155 соответственно; (9) SEQ ID NO: 69, 94, 118, 136, 143 и 156 соответственно; (10) SEQ ID NO: 73, 95, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (11) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (12) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (13) SEQ ID NO: 70, 97, 120, 138, 145 и 159 соответственно; (14) SEQ ID NO: 70, 98, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (15) SEQ ID NO: 75, 99, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (16) SEQ ID NO: 75, 100, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (17) SEQ ID NO: 70, 90, 121, 137, 145 и 160 соответственно; (18) SEQ ID NO: 76, 101, 122, 140, 147 и 160 соответственно; (19) SEQ ID NO: 76, 101, 123, 136, 147 и 160 соответственно; (20) SEQ ID NO: 70, 201, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (21) SEQ ID NO: 70, 202, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (22) SEQ ID NO: 77, 102, 124, 141, 148 и 161 соответственно; (23) SEQ ID NO: 78, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (24) SEQ ID NO: 79, 104, 126, 136, 149 и 163 соответственно; (25) SEQ ID NO: 78, 105, 127, 142, 143 и 164 соответственно; (26) SEQ ID NO: 80, 106, 128, 136, 143 и 165 соответственно; (27) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (28) SEQ ID NO: 82, 108, 130, 136, 143 и 167 соответственно; (29) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 141, 143 и 168 соответственно; (30) SEQ ID NO: 83, 110, 130, 136, 143 и 169 соответственно; (31) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 170 соответственно; (32) SEQ ID NO: 80, 111, 132, 136, 143 и 160 соответственно; (33) SEQ ID NO: 84, 112, 132, 136, 143 и 171 соответственно; (34) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (35) SEQ ID NO: 86, 114, 134, 136, 143 и 172 соответственно; (36) SEQ ID NO: 87, 115, 131, 136, 143 и 167 соответственно; (37) SEQ ID NO: 88, 116, 135, 136, 143 и 173 соответственно; (38) SEQ ID NO: 203, 211, 225, 233, 241 и 242 соответственно; (39) SEQ ID NO: 204, 212, 226, 136, 143 и 243 соответственно; (40) SEQ ID NO: 205, 213, 227, 234, 143 и 244 соответственно; (41) SEQ ID NO: 206, 214, 131, 235, 143 и 245 соответственно; (42) SEQ ID NO: 207, 215, 228, 136, 143 и 163 соответственно; (43) SEQ ID NO: 208, 216, 229, 236, 143 и 246 соответственно; (44) SEQ ID NO: 69, 90, 230, 237, 143 и 151 соответственно; (45) SEQ ID NO: 69, 217, 117, 137, 143 и 247 соответственно; (46) SEQ ID NO: 209, 218, 231, 136, 143 и 248 соответственно; (47) SEQ ID NO: 72, 219, 117, 238, 143 и 157 соответственно; (48) SEQ ID NO: 75, 220, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (49) SEQ ID NO: 69, 221, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (50) SEQ ID NO: 72, 222, 118, 136, 143 и 151 соответственно; (51) SEQ ID NO: 69, 223, 118,

239, 143 и 249 соответственно; (52) SEQ ID NO: 210, 224, 232, 240, 143 и 245 соответственно; (53) SEQ ID NO: 72, 217, 118, 136, 143 и 250 соответственно; (54) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (55) SEQ ID NO: 74, 96, 130, 136, 144 и 158 соответственно; (56) SEQ ID NO: 69, 202, 118, 136, 143 и 455 соответственно; (57) SEQ ID NO: 72, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (58) SEQ ID NO: 69, 390, 118, 136, 143 и 249 соответственно; (59) SEQ ID NO: 209, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (60) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 136, 143 и 162 соответственно; (61) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 167 соответственно; (62) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 141, 143 и 166 соответственно; (63) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (64) SEQ ID NO: 392, 393, 394, 136, 143 и 163 соответственно; (65) SEQ ID NO: 392, 395, 396, 136, 143 и 163 соответственно; (66) SEQ ID NO: 397, 398, 399, 456, 457 и 250 соответственно; (67) SEQ ID NO: 75, 400, 120, 458, 146 и 160 соответственно; (68) SEQ ID NO: 70, 401, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (69) SEQ ID NO: 402, 403, 404, 240, 143 и 244 соответственно; (70) SEQ ID NO: 69, 219, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (71) SEQ ID NO: 71, 405, 117, 136, 143 и 459 соответственно; (72) SEQ ID NO: 406, 407, 408, 460, 461 и 462 соответственно; (73) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 463 и 464 соответственно; (74) SEQ ID NO: 409, 410, 411, 465, 466 и 162 соответственно; (75) SEQ ID NO: 69, 219, 416, 137, 143 и 157 соответственно; (76) SEQ ID NO: 76, 412, 411, 140, 147 и 160 соответственно; (77) SEQ ID NO: 413, 414, 415, 136, 143 и 467 соответственно; (78) SEQ ID NO: 417, 418, 232, 136, 143 и 244 соответственно; (79) SEQ ID NO: 69, 419, 420, 136, 143 и 468 соответственно; (80) SEQ ID NO: 205, 421, 422, 136, 143 и 469 соответственно; (81) SEQ ID NO: 205, 423, 424, 136, 143 и 154 соответственно; (82) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (83) SEQ ID NO: 88, 425, 135, 136, 143 и 470 соответственно; (84) SEQ ID NO: 81, 426, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (85) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 136, 143 и 471 соответственно; (86) SEQ ID NO: 427, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (87) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (88) SEQ ID NO: 430, 391, 431, 476, 143 и 166 соответственно; (89) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 136, 143 и 477 соответственно; (90) SEQ ID NO: 80, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (91) SEQ ID NO: 81, 432, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (92) SEQ ID NO: 433, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (93) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (94) SEQ ID NO: 434, 435, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (95) SEQ ID NO: 436, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (96) SEQ ID NO: 80, 437, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (97) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (98) SEQ ID NO: 81, 438, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (99) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 480, 143 и 481 соответственно; (100) SEQ ID NO: 80, 439, 441, 482, 143 и 483 соответственно; (101) SEQ ID NO: 433, 391, 431, 475, 143 и 166 соответственно; (102) SEQ ID NO: 80, 442, 443, 136, 143 и 160 соответственно; (103) SEQ ID NO: 80, 440, 441, 482, 143 и 484 соответственно; (104) SEQ ID NO: 444, 445, 446, 485, 486 и 487 соответственно; (105) SEQ ID NO: 447, 448, 449, 488, 489 и 490 соответственно; (106) SEQ ID NO: 450, 451, 452, 491, 492 и 493 соответственно; (107) SEQ ID NO: 81, 453, 129, 136, 143 и 166 соответственно; или (108) SEQ ID NO: 69, 89, 454, 136, 143 и 494 соответственно; или их вариант, содержащий примерно до 5 аминокислотных замен в CDR. В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 представляет собой химерный, человеческий или гуманизированный scFv. В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий scFv к клаудину 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен, причем scFv к клаудину 18.2 содержит переменный участок тяжелой цепи, имеющий CDR1, CDR2 и CDR3 VH и переменный участок легкой цепи, имеющий CDR1, CDR2 и CDR3 VL, при этом CDR1, CDR2, CDR3 VH и CDR1, CDR2, CDR3 VL содержат любую из следующих аминокислотных последовательностей: (1) SEQ ID NO: 69, 89, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (2) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (3) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 151 соответственно; (4) SEQ ID NO: 70, 90, 117, 136, 143 и 152 соответственно; (5) SEQ ID NO: 69, 91, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (6) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (7) SEQ ID NO: 71, 92, 117, 136, 143 и 154 соответственно; (8) SEQ ID NO: 72, 93, 117, 136, 143 и 155 соответственно; (9) SEQ ID NO: 69, 94, 118, 136, 143 и 156 соответственно; (10) SEQ ID NO: 73, 95, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (11) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (12) SEQ ID NO: 74, 96, 119, 136, 144 и 158 соответственно; (13) SEQ ID NO: 70, 97, 120, 138, 145 и 159 соответственно; (14) SEQ ID NO: 70, 98, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (15) SEQ ID NO: 75, 99, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (16) SEQ ID NO: 75, 100, 120, 139, 146 и 160 соответственно; (17) SEQ ID NO: 70, 90, 121, 137, 145 и 160 соответственно; (18) SEQ ID NO: 76, 101, 122, 140, 147 и 160 соответственно; (19) SEQ ID NO: 76, 101, 123, 136, 147 и 160 соответственно; (20) SEQ ID NO: 70, 201, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (21) SEQ ID NO: 70, 202, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (22) SEQ ID NO: 77, 102, 124, 141, 148 и 161 соответственно; (23) SEQ ID NO: 78, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (24) SEQ ID NO: 79, 104, 126, 136, 149 и 163 соответственно; (25) SEQ ID NO: 78, 105, 127, 142, 143 и 164 соответственно; (26) SEQ ID NO: 80, 106, 128, 136, 143 и 165 соответственно; (27) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (28) SEQ ID NO: 82, 108, 130, 136, 143 и 167 соответственно; (29) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 141, 143 и 168 соответственно; (30) SEQ ID NO: 83, 110, 130, 136, 143 и 169 соответственно; (31) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 170 соответственно; (32) SEQ ID NO: 80, 111, 132, 136, 143 и 160 соответственно; (33) SEQ ID NO: 84, 112, 132, 136, 143 и 171 соответственно; (34) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (35) SEQ ID NO: 86, 114, 134, 136, 143 и 172 соответственно;

(36) SEQ ID NO: 87, 115, 131, 136, 143 и 167 соответственно; (37) SEQ ID NO: 88, 116, 135, 136, 143 и 173 соответственно; (38) SEQ ID NO: 203, 211, 225, 233, 241 и 242 соответственно; (39) SEQ ID NO: 204, 212, 226, 136, 143 и 243 соответственно; (40) SEQ ID NO: 205, 213, 227, 234, 143 и 244 соответственно; (41) SEQ ID NO: 206, 214, 131, 235, 143 и 245 соответственно; (42) SEQ ID NO: 207, 215, 228, 136, 143 и 163 соответственно; (43) SEQ ID NO: 208, 216, 229, 236, 143 и 246 соответственно; (44) SEQ ID NO: 69, 90, 230, 237, 143 и 151 соответственно; (45) SEQ ID NO: 69, 217, 117, 137, 143 и 247 соответственно; (46) SEQ ID NO: 209, 218, 231, 136, 143 и 248 соответственно; (47) SEQ ID NO: 72, 219, 117, 238, 143 и 157 соответственно; (48) SEQ ID NO: 75, 220, 120, 137, 145 и 160 соответственно; (49) SEQ ID NO: 69, 221, 117, 136, 143 и 150 соответственно; (50) SEQ ID NO: 72, 222, 118, 136, 143 и 151 соответственно; (51) SEQ ID NO: 69, 223, 118, 239, 143 и 249 соответственно; (52) SEQ ID NO: 210, 224, 232, 240, 143 и 245 соответственно; (53) SEQ ID NO: 72, 217, 118, 136, 143 и 250 соответственно; (54) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (55) SEQ ID NO: 74, 96, 130, 136, 144 и 158 соответственно; (56) SEQ ID NO: 69, 202, 118, 136, 143 и 455 соответственно; (57) SEQ ID NO: 72, 90, 117, 137, 143 и 153 соответственно; (58) SEQ ID NO: 69, 390, 118, 136, 143 и 249 соответственно; (59) SEQ ID NO: 209, 103, 125, 136, 143 и 162 соответственно; (60) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 136, 143 и 162 соответственно; (61) SEQ ID NO: 80, 109, 131, 141, 143 и 167 соответственно; (62) SEQ ID NO: 81, 107, 129, 141, 143 и 166 соответственно; (63) SEQ ID NO: 85, 113, 133, 136, 143 и 172 соответственно; (64) SEQ ID NO: 392, 393, 394, 136, 143 и 163 соответственно; (65) SEQ ID NO: 392, 395, 396, 136, 143 и 163 соответственно; (66) SEQ ID NO: 397, 398, 399, 456, 457 и 250 соответственно; (67) SEQ ID NO: 75, 400, 120, 458, 146 и 160 соответственно; (68) SEQ ID NO: 70, 401, 120, 136, 145 и 160 соответственно; (69) SEQ ID NO: 402, 403, 404, 240, 143 и 244 соответственно; (70) SEQ ID NO: 69, 219, 117, 137, 143 и 157 соответственно; (71) SEQ ID NO: 71, 405, 117, 136, 143 и 459 соответственно; (72) SEQ ID NO: 406, 407, 408, 460, 461 и 462 соответственно; (73) SEQ ID NO: 69, 90, 117, 137, 463 и 464 соответственно; (74) SEQ ID NO: 409, 410, 411, 465, 466 и 162 соответственно; (75) SEQ ID NO: 69, 219, 416, 137, 143 и 157 соответственно; (76) SEQ ID NO: 76, 412, 411, 140, 147 и 160 соответственно; (77) SEQ ID NO: 413, 414, 415, 136, 143 и 467 соответственно; (78) SEQ ID NO: 417, 418, 232, 136, 143 и 244 соответственно; (79) SEQ ID NO: 69, 419, 420, 136, 143 и 468 соответственно; (80) SEQ ID NO: 205, 421, 422, 136, 143 и 469 соответственно; (81) SEQ ID NO: 205, 423, 424, 136, 143 и 154 соответственно; (82) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (83) SEQ ID NO: 88, 425, 135, 136, 143 и 470 соответственно; (84) SEQ ID NO: 81, 426, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (85) SEQ ID NO: 80, 109, 130, 136, 143 и 471 соответственно; (86) SEQ ID NO: 427, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (87) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (88) SEQ ID NO: 430, 391, 431, 476, 143 и 166 соответственно; (89) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 136, 143 и 477 соответственно; (90) SEQ ID NO: 80, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (91) SEQ ID NO: 81, 432, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (92) SEQ ID NO: 433, 391, 129, 475, 143 и 166 соответственно; (93) SEQ ID NO: 80, 109, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (94) SEQ ID NO: 434, 435, 129, 240, 143 и 166 соответственно; (95) SEQ ID NO: 436, 428, 429, 472, 473 и 474 соответственно; (96) SEQ ID NO: 80, 437, 129, 479, 143 и 163 соответственно; (97) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 478, 143 и 166 соответственно; (98) SEQ ID NO: 81, 438, 129, 136, 143 и 166 соответственно; (99) SEQ ID NO: 81, 391, 129, 480, 143 и 481 соответственно; (100) SEQ ID NO: 80, 439, 441, 482, 143 и 483 соответственно; (101) SEQ ID NO: 433, 391, 431, 475, 143 и 166 соответственно; (102) SEQ ID NO: 80, 442, 443, 136, 143 и 160 соответственно; (103) SEQ ID NO: 80, 440, 441, 482, 143 и 484 соответственно; (104) SEQ ID NO: 444, 445, 446, 485, 486 и 487 соответственно; (105) SEQ ID NO: 447, 448, 449, 488, 489 и 490 соответственно; (106) SEQ ID NO: 450, 451, 452, 491, 492 и 493 соответственно; (107) SEQ ID NO: 81, 453, 129, 136, 143 и 166 соответственно; или (108) SEQ ID NO: 69, 89, 454, 136, 143 и 494 соответственно. В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 представляет собой химерный, человеческий или гуманизированный scFv.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий scFv к клаудину 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен, причем scFv к клаудину 18.2 содержит варибельный участок тяжелой цепи VH и варибельный участок легкой цепи VL, при этом VH и VL содержат любую из аминокислотных последовательностей, указанных в:

(1) SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно; (2) SEQ ID NO: 3 и 4 соответственно; (3) SEQ ID NO: 5 и 6 соответственно; (4) SEQ ID NO: 7 и 8 соответственно; (5) SEQ ID NO: 9 и 10 соответственно; (6) SEQ ID NO: 11 и 12 соответственно; (7) SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно; (8) SEQ ID NO: 15 и 16 соответственно; (9) SEQ ID NO: 17 и 18 соответственно; (10) SEQ ID NO: 19 и 20 соответственно; (11) SEQ ID NO: 21 и 22 соответственно; (12) SEQ ID NO: 23 и 24 соответственно; (13) SEQ ID NO: 25 и 26 соответственно; (14) SEQ ID NO: 27 и 28 соответственно; (15) SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно; (16) SEQ ID NO: 31 и 32 соответственно; (17) SEQ ID NO: 33 и 34 соответственно; (18) SEQ ID NO: 35 и 36 соответственно; (19) SEQ ID NO: 37 и 38 соответственно; (20) SEQ ID NO: 39 и 40 соответственно; (21) SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно; (22) SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно; (23) SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно; (24) SEQ ID NO: 47 и 48 соответственно; (25) SEQ ID NO: 49 и 50 соответственно; (26) SEQ ID NO: 51 и 52 соответственно; (27) SEQ ID NO: 53 и 54 соответственно; (28) SEQ ID NO: 55 и 56 соответственно; (29) SEQ ID NO: 57 и 58 соответственно; (30) SEQ ID NO: 59 и 60 соответственно; (31) SEQ ID NO:



последовательности SEQ ID NO: 589 и 590 соответственно; (116) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 591 и 592 соответственно; (117) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1593 и 594 соответственно; (118) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 595 и 596 соответственно; (119) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 597 и 598 соответственно; (120) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 599 и 600 соответственно; (121) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 601 и 602 соответственно; (122) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 603 и 604 соответственно; (123) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 605 и 606 соответственно; (124) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 607 и 608 соответственно; (125) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 609 и 610 соответственно; (126) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 611 и 612 соответственно; (127) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 613 и 614 соответственно; (128) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 615 и 616 соответственно; (129) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 617 и 618 соответственно; (130) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 619 и 620 соответственно; (131) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 621 и 622 соответственно; (132) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 623 и 624 соответственно; (133) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 625 и 626 соответственно; (134) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 627 и 628 соответственно; (135) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 629 и 630 соответственно; (136) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 631 и 632 соответственно; (137) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 633 и 634 соответственно; (138) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 635 и 636 соответственно; (139) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 637 и 638 соответственно; (140) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 639 и 640 соответственно; (141) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 641 и 642 соответственно; (142) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 643 и 644 соответственно; (143) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 645 и 646 соответственно; (144) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 647 и 648 соответственно; (145) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 649 и 650 соответственно; (155) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 651 и 652 соответственно; (156) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 653 и 654 соответственно; (157) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 655 и 656 соответственно; (158) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 657 и 658 соответственно; (159) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 659 и 660 соответственно; (160) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 661 и 662 соответственно; (167) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 663 и 664 соответственно; (168) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 665 и 666 соответственно; (169) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 667 и 668 соответственно; (170) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 669 и 670 соответственно; (171) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 671 и 672 соответственно; (172) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 673 и 674 соответственно; (173) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 675 и 676 соответственно; (174) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 677 и 678 соответственно; (175) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 679 и 680 соответственно. В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 представляет собой химерный, человеческий или гуманизированный scFv.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий scFv к клаудину 18.2; (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен, причем scFv к клаудину 18.2 содержит вариабельный участок тяжелой цепи VH и вариабельный участок легкой цепи VL, при этом VH и VL содержат любую из аминокислотных последовательностей, указанных в: (1) SEQ ID NO: 251 и 252 соответственно; (2) SEQ ID NO: 253 и 254 соответственно; (3) SEQ ID NO: 67 и 68 соответственно; (4) SEQ ID NO: 255 и 256 соответственно; (5) SEQ ID NO: 257 и 258 соответственно; (6) SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно; (7) SEQ ID NO: 27 и 28 соответственно; (8) SEQ ID NO: 13 и 14 соответственно; (9) SEQ ID NO: 9 и 10 соответственно; (10) SEQ ID NO: 3 и 4 соответственно; (11) SEQ ID NO: 35 и 36 соответственно; (12) SEQ ID NO: 15 и 16 соответственно; (13) SEQ ID NO: 1 и 2 соответственно; (14) SEQ ID NO: 17 и 18 соответственно; (15) SEQ ID NO: 21 и 22 соответственно; (16) SEQ ID NO: 37 и 38 соответственно; (17) SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно; (18) SEQ ID NO: 259 и 260 соответственно; (19) SEQ ID NO: 25 и 26 соответственно; (20) SEQ ID NO: 31 и 32 соответственно; (21) SEQ ID NO: 23 и 24 соответственно; (22) SEQ ID NO: 261 и 262 соответственно; (23) SEQ ID NO: 263 и 264 соответственно; (24) SEQ ID NO: 29 и 30 соответственно; (25) SEQ ID NO: 265 и 266 соответственно; (26) SEQ ID NO: 267 и 268 соответственно; (27) SEQ ID NO: 269 и 270 соответственно; (28) SEQ ID NO: 271 и 272 соответственно; (29) SEQ ID NO: 273 и 274 соответственно; (30) SEQ ID NO: 275 и 276 соответственно; (31) SEQ ID NO: 277 и 278 соответственно; (32) SEQ ID NO: 279 и 280 соответственно; (33) SEQ ID NO: 281 и 282 соответственно; (34) SEQ ID NO: 283 и 284 соответственно; (35) SEQ ID NO: 285 и 286 соответственно; (36) SEQ ID NO: 287 и 288 соответственно; или (37) SEQ ID NO: 289 и 290 соответственно. В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 представляет собой химерный, человеческий или гуманизированный scFv.

В некоторых вариантах осуществления scFv к клаудину 18.2 может содержать вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, соединенные линкером. Линкер может представлять собой короткий линкерный пептид из 10-25 аминокислот, обогащенный глицином, а также се-

рином или треонином, например пептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297. Линкер может быть соединен с N-концом варибельного участка тяжелой цепи и C-концом варибельного участка легкой цепи или наоборот. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антиген-связывающий домен может дополнительно содержать на своем C-конце шарнирный домен. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен происходит от CD8 $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 292. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный антиген-связывающий домен может дополнительно содержать на своем N-конце сигнальный пептид. Сигнальный пептид может происходить из молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD8 $\alpha$ , рецептора GM-CSF  $\alpha$  и тяжелой цепи IgG1. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид происходит от CD8 $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен может происходить от молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD8 $\alpha$ , CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 и PD1. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен происходит от CD8 $\alpha$  или CD28. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен может содержать первичный внутриклеточный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. Первичный внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой домен, содержащий иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM). В некоторых вариантах осуществления первичный внутриклеточный сигнальный домен происходит от CD3D. В некоторых вариантах осуществления первичный внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 296. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен происходит от костимулирующей молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лигандов CD83 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен содержит цитоплазматический домен CD28 и/или цитоплазматический домен CD137. В некоторых вариантах осуществления цитоплазматический домен CD28 и цитоплазматический домен CD137 могут содержать аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 294 и SEQ ID NO: 295 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий: от N-конца до C-конца, поочередно, сигнальный пептид SEQ ID NO: 291, варибельный участок легкой цепи и варибельный участок тяжелой цепи, описанные выше для scFv к клаудину 18.2, связанных с линкером SEQ ID NO: 297, линкером SEQ ID NO: 298, шарниром SEQ NO: 292, цитоплазматическим доменом CD137 SEQ ID NO: 294, цитоплазматическим доменом CD3-дзета SEQ ID NO: 296.

В некоторых вариантах осуществления обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий полипептид, имеющий по меньшей мере примерно одну из 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательностей к аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 299-335. В некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечен CAR клаудина 18.2, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 299-335.

Идентификационные номера аминокислотных последовательностей CAR и соответствующие scFv, содержащиеся в них, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Идентификационные номера аминокислотных последовательностей CAR и соответствующие scFv

Код CAR	CAR	ScFv		ID клона антитела для HV/LV
		Вариабельный участок тяжелой цепи	Вариабельный участок легкой цепи	
C182001	SEQ ID NO: 299	SEQ ID NO: 251	SEQ ID NO: 252	28C5B1
C182002	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO: 253	SEQ ID NO: 254	35E8D2
C182003	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO: 67	SEQ ID NO: 68	59B6C4
C182004	SEQ ID NO: 302	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 256	61H12G10
C182005	SEQ ID NO: 303	SEQ ID NO: 257	SEQ ID NO: 258	69D5C1
C182006	SEQ ID NO: 304	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 44	201F4H6
C182007	SEQ ID NO: 305	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 28	207F8G5
C182008	SEQ ID NO: 306	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 14	232C5E3
C182009	SEQ ID NO: 307	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 10	250F4G4
C182010	SEQ ID NO: 308	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 4	252F1B10
C182011	SEQ ID NO: 309	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 36	253E4F7
C182012	SEQ ID NO: 310	SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 16	252E7C9
C182013	SEQ ID NO: 311	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	260G9E8
C182014	SEQ ID NO: 312	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 18	257G7B9
C182015	SEQ ID NO: 313	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 22	273C10E5
C182016	SEQ ID NO: 314	SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 38	370E2B12C3
C182017	SEQ ID NO: 315	SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 42	203A6C9
C182018	SEQ ID NO: 316	SEQ ID NO: 259	SEQ ID NO: 260	181C7B2
C182019	SEQ ID NO: 317	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 26	194D3B2
C182020	SEQ ID NO: 318	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 32	182D10F1
C182021	SEQ ID NO: 319	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 24	185F2G12
C182022	SEQ ID NO: 320	SEQ ID NO: 261	SEQ ID NO: 262	196A12B10
C182023	SEQ ID NO: 321	SEQ ID NO: 263	SEQ ID NO: 264	198F10B8
C182024	SEQ ID NO: 322	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 30	222B6G5
C182025	SEQ ID NO: 323	SEQ ID NO: 265	SEQ ID NO: 266	213B10A4
C182026	SEQ ID NO: 324	SEQ ID NO: 267	SEQ ID NO: 268	232D7C8
C182027	SEQ ID NO: 325	SEQ ID NO: 269	SEQ ID NO: 270	233D5E5
C182028	SEQ ID NO: 326	SEQ ID NO: 271	SEQ ID NO: 272	232F1E4
C182029	SEQ ID NO: 327	SEQ ID NO: 273	SEQ ID NO: 274	231H4G11
C182030	SEQ ID NO: 328	SEQ ID NO: 275	SEQ ID NO: 276	226A4B5
C182031	SEQ ID NO: 329	SEQ ID NO: 277	SEQ ID NO: 278	235A10C9
C182032	SEQ ID NO: 330	SEQ ID NO: 279	SEQ ID NO: 280	239H12G9
C182033	SEQ ID NO: 331	SEQ ID NO: 281	SEQ ID NO: 282	240F8G2
C182034	SEQ ID NO: 332	SEQ ID NO: 283	SEQ ID NO: 284	248E6A7
C182035	SEQ ID NO: 333	SEQ ID NO: 285	SEQ ID NO: 286	254A8D5
C182036	SEQ ID NO: 334	SEQ ID NO: 287	SEQ ID NO: 288	259C6F4
C182037	SEQ ID NO: 335	SEQ ID NO: 289	SEQ ID NO: 290	280F3B6

В некоторых вариантах осуществления обеспечен поливалентный CAR клаудина 18.2, содержащий: (а) внеклеточный антиген-связывающий домен, содержащий множество (например, по меньшей мере, примерно один из 2, 3, 4 или более) групп, связывающих клаудин 18.2 (например, scFv против Claudin 18.2); (б) трансмембранный домен; и (в) внутриклеточный сигнальный домен. Любой из scFv к клаудину 18.2 может быть использован для составления поливалентного CAR клаудина 18.2.

CAR могут дополнительно добавлять факторы, которые увеличивают экспансию, устойчивость и противоопухолевую активность Т-клеток, таких как цитокины и костимулирующие лиганды.

Также предусмотрены сконструированные иммунные клетки, содержащие любой из CAR, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой Т-клетку, НК-клетку мононуклеарную клетку периферической крови (ПВМК), гемопоэтическую стволовую клетку, плюрипотентную стволовую клетку или эмбриональную стволовую клетку. В некоторых вариантах осуществления иммунная клетка представляет собой Т-клетку такую как цитотоксическую Т-клетку, хелперная Т-клетка, природная Т-клетка-киллер или  $\gamma\delta$ Т-клетка. В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка является аутологичной. В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка является аллогенной. В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка представляет собой CAR-Т клетку.

В некоторых вариантах осуществления обеспечена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая любой из CAR клаудина 18.2, представленных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществ-

вления настоящее изобретение обеспечивает векторы для клонирования и экспрессии любого из описанных в настоящем документе CAR клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления вектор подходит для репликации и интеграции в эукариотические клетки, такие как клетки млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. Примеры вирусных векторов включают, но не ограничиваются ими, аденовирусные векторы, векторы аденоассоциированных вирусов, лентивирусный вектор, ретровирусные векторы, вектор на основе вируса осповакцины, вектор вируса простого герпеса и их производные. Метод на основе вирусных векторов хорошо известен в данной области и описан, например, в Sambrook et al. (2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York), и в других руководствах по вирусологии и молекулярной биологии. Для переноса генов в клетки млекопитающих был разработан ряд систем на основе вирусов. Например, ретровирусы обеспечивают удобную платформу для систем доставки генов. Гетерологичную нуклеиновую кислоту можно вставить в вектор и упаковать в ретровирусные частицы с использованием методов, известных в данной области. Затем рекомбинантный вирус можно выделить и доставить в сконструированную клетку млекопитающего *in vitro* или *ex vivo*. В данной области известен ряд ретровирусных систем. В некоторых вариантах осуществления используются аденовирусные векторы. В данной области известен ряд аденовирусных систем. В некоторых вариантах осуществления используются лентивирусные векторы. В некоторых вариантах осуществления используются самоинактивирующиеся лентивирусные векторы. Например, самоинактивирующиеся лентивирусные векторы, несущие химерные рецепторы, могут быть упакованы с помощью протоколов, известных в данной области. Полученные лентивирусные векторы могут быть использованы для трансдукции клетки млекопитающего (например, первичных Т-клеток человека) с использованием способов, известных в данной области. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения продолжительного переноса генов, поскольку они обеспечивают продолжительную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в клетках-потомках. Лентивирусные векторы также обладают низкой иммуногенностью и могут трансдуктировать не пролиферирующие клетки. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой невирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой транспозон, такой как система транспозонов Sleeping Beauty (SB) или система транспозонов PiggyBac. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой невирусный вектор на основе полимера, включая, например, сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA) и полимолочную кислоту (PLA), поли(этиленимин) (PEI) и дендримеры. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой невирусный вектор на основе катионных липидов, таких как катионные липосомы, липидные наноземульсии и твердые липидные наночастицы (SLN). В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой невирусный вектор на основе гена пептида, такой как поли-L-лизин. Любой из известных невирусных векторов, пригодных для редактирования генома, может быть использован для введения нуклеиновых кислот, кодирующих химерный рецептор, в сконструированные иммунные клетки. См., например Yin H. et al. *Nature Rev. Genetics* (2014) 15:521-555; Aronovich EL et al. "The Sleeping Beauty transposon system: a non-viral vector for gene therapy." *Hum. Mol. Genet.* (2011) R1: R14-20; and Zhao S. et al. "PiggyBac transposon vectors: the tools of the human gene editing." *Transl. Lung Cancer Res.* (2016) 5(1): 120-125, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления любую одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих химерный рецептор или химерную рецепторную систему, вводят в сконструированные иммунные клетки физическим способом, включая, помимо прочего, электропорацию, сонопорацию, фотопорацию, магнитофекцию, гидропорацию.

#### Композиции.

Кроме того, в настоящем документе представлены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие группу, связывающую клаудин 18.2 (например, полипептид, антитело или антиген-связывающий фрагмент), описанный в настоящем документе, CAR, содержащий scFv к клаудину 18.2, описанный в настоящем документе, или сконструированная иммунная клетка, имеющая описанный в настоящем документе CAR. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие группу, связывающую клаудин 18.2, описанную в настоящем документе, CAR, содержащий scFv к клаудину 18.2, описанный в настоящем документе, или сконструированные иммунные клетки, содержащие CAR, описанные в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или средство доставки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции полезны в иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции полезны в иммуноонкологии. В некоторых вариантах осуществления композиции полезны для ингибирования роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции полезны для ингибирования роста опухоли у субъекта (например, пациента-человека). В некоторых вариантах осуществления композиции полезны для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции полезны для лечения рака у субъекта (например, пациента-человека).

В некоторых аспектах в настоящем документе предложен фармацевтический состав, содержащий группу, связывающую клаудин 18.2, CAR, содержащий scFv к клаудину 18.2, или сконструированные

иммунные клетки, содержащие CAR, при этом состав подходит для местного введения. В некоторых аспектах местное введение включает внутриопухолевую инъекцию, перитуморальную инъекцию, паратуморальную инъекцию, инъекцию в очаг поражения и/или инъекцию в лимфатический узел, дренирующий опухоль, или, по существу, любую нацеленную на опухоль инъекцию, при которой противоопухолевый агент просачивается в первичные лимфатические узлы, прилегающие к солидной опухоли-мишени.

Составы готовят для хранения и использования путем объединения очищенной группы, связывающей клаудин 18.2, CAR, содержащего scFv к клаудину 18.2, или сконструированной иммунной клетки, имеющей CAR согласно настоящему изобретению, с фармацевтически приемлемым носителем (например, носителем или наполнителем). Специалисты в данной области обычно считают фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы неактивными ингредиентами препарата или фармацевтической композиции (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, 2012, Pharmaceutical Press, London.).

Способы и применение.

В настоящем описании также представлены способы использования групп, связывающих клаудин 18.2, CAR, содержащего scFv к клаудину 18.2, описанного в настоящем документе, сконструированных иммунных клеток, содержащих CAR, полинуклеотидов, кодирующих такие группы, связывающие клаудин 18.2 или CAR, рекомбинантные экспрессирующие векторы, содержащие такие полинуклеотиды, группы, связывающие клаудин 18.2 или CAR, экспрессирующие клетки, или фармацевтические композиции, содержащие такие клетки, описанные в настоящем документе, для лечения рака или опухоли, экспрессирующих клаудин 18.2. Не ограничиваясь теорией, описанные в настоящем документе группы, связывающие клаудин 18.2 (например, антитело), CAR или сконструированные иммунные клетки могут специфически нацеливаться на раковые клетки, экспрессирующие клаудин 18.2 *in vivo*, тем самым проявляя свой терапевтический эффект устранения, лизирования и/или уничтожения раковых клеток.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе обеспечен способ лечения опухоли или рака, экспрессирующих клаудин 18.2, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества группы, связывающей клаудин 18.2 (например, антитела), CAR содержащего scFv к клаудину 18.2, описанного в настоящем документе, или сконструированных иммунных клеток, содержащих CAR, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли, экспрессирующие клаудин 18.2, которые можно лечить, представляют собой солидные опухоли. В качестве не имеющего ограничительного характера примера, в некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой рак или опухоль желудка, пищевода, желудка и пищевода, печени, легких, толстой кишки, эндометрия, молочной железы, поджелудочной железы, яичка, шейки матки, яичников или глиому.

В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой рак или опухоль желудка. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой первичную аденокарциному желудка. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой рак или опухоль пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоли, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой рак или опухоль желудка и пищевода. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой любой рак или опухоль, в которых имеется экспрессия клаудина 18.2. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут представлять собой любой рак или опухоль, при которых происходит эктопическая активация клаудина 18.2 (например, опухоли поджелудочной железы, пищевода, яичников и легких). В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут быть первичным раком или опухолью (например, опухолью желудка). В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут быть метастазами первичного рака или опухоли. В качестве не имеющего ограничительного характера примера в некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут быть локализованы в метастазах лимфатических узлов аденокарциномы рака желудка или в отдаленных метастазах. В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, могут находиться в яичнике (например, опухоли Крукенберга). В некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, коррелируют с гистологическим подтипом. В качестве не имеющих ограничительного характера примеров в некоторых вариантах осуществления рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2, представляют собой аденокарциному (но не плоскоклеточный рак) пищевода, муцинозный (но не серозный) рак яичников или протоковую аденокарциному поджелудочной железы (но не рак островковых клеток поджелудочной железы).

В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, могут уменьшить количество клаудин 18.2-положительных опухолевых клеток. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, могут снизить опухолевую нагрузку у субъекта. В некоторых вариантах осуществления описанная в настоящем документе группа, связывающая клаудин

18.2, может быть использована для применения естественных защитных механизмов субъекта, включая CDC и ADCC, для устранения злокачественных или раковых клеток.

Способы мониторинга реакции пациента на введение фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, известны в данной области и могут использоваться в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы, известные в данной области, могут использоваться для мониторинга реакции пациента на введение фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способы, известные в данной области, могут использоваться для мониторинга размера патологических изменений и/или размера лимфатических узлов.

В качестве не имеющего ограничительного характера примера, в некоторых вариантах осуществления компьютерная томография с контрастным усилением может обнаруживать и/или контролировать патологические изменения и/или лимфатические узлы у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может уменьшить размер патологических изменений, обнаруженных с помощью компьютерной томографии у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, может вызвать уменьшение аномальных лимфатических узлов.

В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, можно использовать для лечения рака или уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта, если рак или опухоль представляет собой рак или опухоль, экспрессирующие клаудин 18.2. В одном варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, используют для лечения рака. Понятно, что способ лечения рака может включать любой эффект, который уменьшает признак или симптом, связанный с раком. Такие признаки или симптомы включают, но не ограничиваются ими, уменьшение опухолевой нагрузки, включая ингибирование роста опухоли, замедление скорости роста опухоли, уменьшение размера опухоли, уменьшение количества опухолей, устранение опухоли, все из которых можно измерить с помощью обычных методов визуализации опухолей, хорошо известных в данной области. Другие признаки или симптомы, связанные с раком, включают, помимо прочего, усталость, боль, потерю веса и другие признаки или симптомы, связанные с различными видами рака. В одном не имеющем ограничительного характера примере способы, представленные в настоящем документе, могут снизить опухолевую нагрузку. Таким образом, введение клеток согласно изобретению может уменьшить количество опухолевых клеток, уменьшить размер опухоли и/или уничтожить опухоль у субъекта. Опухоль может представлять собой солидную опухоль. Способы согласно настоящему изобретению также могут обеспечить увеличение или продление продолжительности жизни пациента, страдающего раком. Кроме того, способы согласно настоящему изобретению могут обеспечить усиленный иммунный ответ у субъекта против рака.

В способах согласно изобретению терапевтически эффективное количество групп, связывающих клаудин 18.2 (например, антител), CAR, содержащих scFv к клаудину 18.2, или сконструированных иммунных клеток, имеющих CAR, описанных в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в лечении рака. Субъект может быть млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком. Фармацевтическая композиция, содержащая группы, связывающие клаудин 18.2 (например, антитела), CAR, содержащие scFv к клаудину 18.2, или сконструированные иммунные клетки, содержащие CAR, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, чтобы вызвать ответ против рака, с целью облегчения состояния субъекта. У субъекта может произойти удаление раковых или опухолевых клеток, но любое клиническое улучшение является преимуществом. Клиническое улучшение включает снижение риска или скорости прогрессирования, или уменьшение патологических последствий рака или опухоли.

Другая группа подходящих субъектов может быть субъектом, который в анамнезе болел раком, но реагировал на другой режим терапии. Предыдущая терапия может включать, помимо прочего, хирургическую резекцию, лучевую терапию и традиционную химиотерапию. В результате у этих людей отсутствует опухоль, поддающаяся клиническому измерению. Однако есть подозрения, что они подвержены риску прогрессирования заболевания либо рядом с исходным местом опухоли, либо из-за метастазов. Эту группу можно дополнительно подразделить на лиц с высоким и низким риском. Подразделение производят на основе особенностей, наблюдаемых до или после первоначального лечения. Эти особенности известны в клинической практике и соответствующим образом определены для различных типов рака. Для подгрупп высокого риска характерны признаки, при которых опухоль вторглась в соседние ткани, или при которых обнаруживается поражение лимфатических узлов. Необязательно, клетка согласно изобретению может быть введена для профилактической терапии, чтобы предотвратить возникновение рака у субъекта, у которого есть подозрение на предрасположенность к раку, например, на основании семейного анамнеза и/или генетического тестирования.

У субъекта может быть запущенная форма заболевания, и в этом случае цель лечения может включать ослабление или обращение вспять прогрессирования заболевания и/или уменьшение побочных эффектов. Субъекты могут иметь в анамнезе состояние, от которого они уже лечились, и в этом случае терапевтическая цель может заключаться в снижении или отсрочке риска рецидива. Кроме того, трудно

поддающиеся лечению или рецидивирующие злокачественные новообразования можно лечить с использованием клеток или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Для лечения вводимое количество является количеством, эффективным для получения желаемого эффекта. Эффективное количество или терапевтически эффективное количество - это количество, достаточное для обеспечения благоприятного или желаемого клинического результата при лечении. Эффективное количество может быть обеспечено путем разового введения или серии введений (одна или более доз). Эффективное количество может быть введено в виде разовой дозы или путем непрерывной перфузии. С точки зрения лечения эффективное количество - это количество, которое достаточно для смягчения, улучшения, стабилизации, обращения или замедления прогрессирования заболевания или иного уменьшения патологических последствий заболевания. Эффективное количество может быть определено врачом для конкретного пациента. При определении подходящей дозировки для достижения эффективного количества обычно принимают во внимание несколько факторов. Эти факторы включают возраст, пол и вес субъекта, состояние, которое лечат, тяжесть состояния, а также форму и эффективную концентрацию вводимых клеток согласно изобретению.

Комбинированная терапия с использованием агентов с различными механизмами действия может привести к аддитивным или синергетическим эффектам. Комбинированная терапия может допускать более низкую дозу каждого агента, чем используется в монотерапии, тем самым снижая токсические побочные эффекты и/или увеличивая терапевтический индекс агента, описанного в настоящем документе. Комбинированная терапия может снизить вероятность развития устойчивых раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия приводит к увеличению терапевтического индекса клеток или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительная терапия приводит к снижению токсичности и/или побочных эффектов клеток или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

Дополнительную терапию можно назначать до, одновременно или после введения клеток или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Комбинированное введение может включать совместное введение либо в одном фармацевтическом составе, либо с использованием отдельных составов, либо последовательное введение в любом порядке, но обычно в течение периода времени, во время которого активные агенты могут одновременно проявлять свою биологическую активность. Специалист в данной области может легко определить подходящие схемы введения группы, связывающей клаудин 18.2, описанной в настоящем документе, и дополнительную терапию в комбинации, включая время и дозировку дополнительного агента, который будет использоваться в комбинированной терапии, на основе потребностей субъекта лечения.

Понятно, что модификации, которые существенно не влияют на действие различных вариантов осуществления этого изобретения, также предусмотрены в рамках определений изобретения, представленного в настоящем документе. Соответственно, следующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения.

### Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены только для иллюстрации изобретения и, следовательно, не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом. Следующие ниже примеры и подробное описание предложены в качестве иллюстрации, а не ограничения.

Пример 1. Получение мышинных моноклональных антител к клаудину 18.2 (mAb).

Иммунизация.

Мышей Balb/c иммунизировали ДНК, кодирующей клаудин 18.2 человека (NCBI, NP001002026.2)/клаудин 18.2 (NCBI, NP\_001002026.1), сверхэкспрессирующими клетками СНО/пептидами первой внеклеточной петли клаудина 18.2/рекомбинантного клаудина 18.2-his человека (GenScript) (совместно именуемые "антигеном") в соответствии с действующими правилами защиты животных. Антиген был получен в растворе PBS или получен в виде эмульсии с CFA (полный адъювант Фройнда; для первичной иммунизации) или IFA (неполный адъювант Фройнда; для бустерных иммунизаций). Мышам внутрибрюшинно вводили антиген (антигены) в брюшную полость или подкожно в кожу спины с помощью генного пистолета или шприца. Каждое животное получало 3-5 доз. Образцы крови отбирали через 7 дней после каждой инъекции для мониторинга титра антисыворотки с использованием анализа на основе ELISA с иммобилизованными белками клаудина 18.2-his или с использованием FACS с со стабильной линией клеток НЕК293, экспрессирующей клаудин 18.2, до тех пор, пока не были выполнены критерии слияния.

Селекция гибридомы, секретирующей клаудин 18.2.

Через три дня после последней иммунизации спленоциты мышей с подходящими титрами получали стерильно и сливали с клетками sp2/0 в соответствии со стандартным протоколом создания гибридомы. Слитые клетки культивировали в среде DMEM, содержащей 1X НАТ (гипоксантин-аминоптерин-тимидин) с добавлением 10% FBS, в течение 7 дней. Супернатанты клеточных культур анализировали на способность гибридомы связываться со стабильной клеточной линией НЕК293, экспрессирующей клаудин 18.2, с помощью FACS, и специфичность связывания гибридомы с мишенью клаудин 18.2 тестировали на стабильной клеточной линии НЕК293, экспрессирующей клаудин 18.1, с помощью FACS. Клоны

гибридомы, демонстрирующие желаемые характеристики, субклонировали путем предельного разведения. Антитела, продуцируемые каждым уникальным клоном, очищали магнитными микроносителями с протеином-А, элюировали 0,5 М раствором цитрата натрия (pH 3,5) и нейтрализовали 0,5 М трис-НСl (pH 9,0). Затем белки получали в PBS для определения концентрации спектрофотометрическим методом (NanoDrop, Thermo Fisher Scientific). 0,5 мг очищенных антител от каждого клона подвергали дальнейшему определению характеристик. Изоотипы антител определяли с использованием системы клонотипирования HRP (SouthernBiotech). Пример 2. In vitro определение характеристик мышинных антител к клаудину 18.2 Мышиное антитело к клаудину 18.2, связанное с белком клаудин a18.2-his mAb к клаудину 18.2 анализировали на предмет связывания клаудина 18.2-his с помощью ELISA, включая антитела IgG и антитела IgM (такие как 246B5F2). Вкратце, очищенный белок клаудин 18.2-his собственного изготовления в PBS ((0,5 мкг/мл, 100,0 мкл, pH 7,4) предварительно наносили на планшеты для ELISA в течение ночи при 4°C. На следующий день лунки инкубировали последовательно разведенными антителами к клаудину 18.2, с трехкратным разведением с начальной концентрацией 1,0 мкг/мл, в течение 1 ч при 37°C, после чего вводили конъюгат антитела козы к IgG мыши с HRP (H+L) (1:10000, Rockland Immunochemicals, Inc., 610-103-121) а затем ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин). Оптическую плотность регистрировали при 450 нм и наносили на график, как на фиг. 1А-1О, и данные анализировали с помощью GraphPad Prism v6.02 для определения значений EC<sub>50</sub>. Значения EC<sub>50</sub> репрезентативных антител приведены в табл. 4.

Таблица 4

ELISA-анализ EC<sub>50</sub> связывания мышинных моноклональных антител к клаудину 18.2

Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нг/мл)	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нг/мл)	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нг/мл)
181C7B2	20,58	252C10F6	1664	407H12E6	126,1
182D10F1	23,59	252E7C9	8,69	409D1A7	7,75
185F2G12	19,31	252F1B10	7,23	409G10G6	9,52
186F7E10	10,88	253E4F7	11,21	410A9A9	20,75
186G12H3	11,12	254A8D5	25,23	410D9G2	23,07
194A2F7	43,76	256C3D3	13,32	410H6H3	2,93
194D3B2	16,65	257B1G9	7,93	411A6E3	6,74
196A12B10	19,23	257F1E11	26,22	411B4G4	9,45
198F10B8	31,51	257G7B9	9,78	411G12G1	742,7
200A4H8	10,5	257G7F7	19,83	411G3E10	5,43
201F4H6	119,2	258D11C4	15,27	412B6E4	6,31
203A6C9	65,38	259B4D4	19,72	413B1C9	3,46
203A6D5	27,05	259C6F4	55,17	413C12F8	6,82
207F8G5	33,48	259C6F7	43,92	414A5F7	8,05
213B10A4	7,79	260F8A6	15,09	414H6G2	11,56
217D9G2	27,97	260G9E8	35,77	416F12F3	11,53
219F9B8	24,78	262C7C10	13,68	417A6F11	42,83
222B6G5	20,13	262H9H6	13,96	418B11D3	/
226A4B5	8,13	263E9F3	11,27	418B8B10	8,87
231C11E9	41,26	265E6G2	18,28	418D2F9	28,87

231H4G11	39,4	266B11F7	16,82	418G6A5	26,17
232C5E3	25,88	267B2C5	11,31	419A10D4	6,53
232D7C8	30,53	267H5F12	8,22	419A5F3	5,51
232F1E4	50,91	268D7H9	10,32	419B5G9	23,2
233D5E5	94,3	271B1B6	10,36	420D5H5	23,93
234A10F7	26,85	273C10E5	20,12	420F12G8	17,62
234B9D4	40,46	273F3D4	23,31	420G10G3	11,34
234C9G5	38,66	275B2G2	27,96	420H3H9	7,22
234E1F12	104,7	275H9A2	24,48	420H7E6	54,51
235A10C9	35,55	277F1F8	15,78	421H4G3	7,53
235C3H11	1950	279E8B8	20,1	422E8F9	8,73
235G5E4	164,8	280F3B6	11,97	422F4B6	149,4
237D2A4	17,46	286C7F11	15,47	423B2B5	131,6
239H12G9	19,09	292D9C7	23,24	423C10E1	29,71
240A8E7	14,5	370E2B12C3	15,6	424G9G3	29,96
240D6F5	7,92	391F1G2	8,36	425B3D5	3,7
240F8G2	12,97	391H11H3	16,16	425C6D3	11,41
241H10A1	22,05	392A11C8	20,96	426D9F6	11,21
242F5H2	19,32	392C2F10	15,29	426H6E11	22,4
242H12D6	16,43	393C2C5	50,43	427C7H2	/
243B4F2	12,53	394C2G5	8,46	429H6C5	/
243F6D2	34,62	395B3C11	4,43	430A11H9	/
244A1B8	17,97	405G8F11	1,99	430B3F1	15,44
246B5F2	141,5	406E1H7	9,55	430E10B9F1	76,97
246C10H10	166,4	406F11G8	16,01	28C5B1	/
248E6A7	9,69	406G3C4	9,18	35E8D2	3,191
248G8E8	17,6	407A8G10	5,54	61H12G10	35,07
250F4G1	19,64	407D8G1	8,19	69D5C1	2,664
250F4G4	18,25	407E11H8	17,03	59B6C9E8	7,948

Комплементзависимая цитотоксичность (CDC), вызванная антителом к клаудину 18.2.

Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC) являются основными механизмами действия терапевтических антител к человеческому клаудину 18.2 против рака желудка или желудочно-пищеводного рака человека.

Терапевтические антитела к клаудину 18.2 были функционально протестированы в анализе CDC. Вкратце, СНО-К1, сверхэкспрессирующий человеческий клаудин 18.2 (GenScript, кат. № M00685) в качестве клеток-мишеней, культивировали, собирали и высевали в 96-луночный планшет при плотности клеток  $5 \cdot 10^5$  клеток/мл в буфере для анализа (фетальная бычья сыворотка (Gibco, 10099-141) 1%, MEM- $\alpha$  (Gibco, 41061-029) 99%). В планшет добавляли последовательно разведенные антитела, и планшет инкубировали при  $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$  в течение 30 мин. Очищенную нормальную человеческую сыворотку (GenScript, кат. № A01006, 20 мкл на лунку) затем добавляли в планшет, и планшет инкубировали еще в течение 4 ч. Планшет извлекали из инкубатора, собирали супернатант и тестировали с помощью набора для анализа Cell Titer-Glo® (кат. No. G7570, Promega). Данные люминесценции регистрировали с помощью устройства для считывания микропланшета PheraStar (BMG Labtech) для анализа жизнеспособности клеток. Аналог IMAB362 (Клаудиксимаб, Ganymed Pharmaceuticals AG) собственного приготовления использовали в качестве положительного контроля.

Результаты анализа CDC показаны на фиг. 2А-2Р, в исчислении процента лизиса клеток-мишеней по сравнению с концентрацией антител-кандидатов. Значения  $\text{EC}_{50}$  и % относительной активности (% относительной активности =  $(\text{EC}_{50} \text{ положительного контроля} / \text{EC}_{50} \text{ антитела-кандидата}) \cdot 100\%$ ) антител были определены и приведены в табл. 5.

Антитела из нескольких клонов имели более низкие значения  $\text{EC}_{50}$ , чем IMAB362. Несколько mAb, показывающих относительную активность 200% или выше, выделены жирным шрифтом.

Таблица 5

CDC-активность мышиных моноклональных антител к клаудину 18.2

Идентифика тор антитела	EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	% относительной активности	Идентифика тор антитела	EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	% относительной активности
181C7B2	3,592	43,99	271B1B6	1,124	145,11
182D10F1	0,811	194,77	273C10E5	2,413	67,59
<b>185F2G12</b>	<b>0,291</b>	<b>542,58</b>	273F3D4	1,557	104,75
186F7E10	1,274	124,02	275B2G2	1,657	98,43
186G12H3	1,39	113,67	275H9A2	1,147	142,2
194A2F7	3,055	51,72	277F1F8	1,544	105,63
<b>194D3B2</b>	<b>0,275</b>	<b>573,71</b>	279E8B8	1,268	128,63
196A12B10	1,688	93,6	280F3B6	1,352	120,64
<b>198F10B8</b>	<b>0,3</b>	<b>525,97</b>	286C7F11	1,523	107,09
IMAB362	1,58	100	IMAB362	1,631	100
200A4H8	2,267	84,52	292D9C7	1,135	151,19
201F4H6	1,418	135,12	<b>370E2B12C3</b>	<b>0,453</b>	<b>379,23</b>
<b>203A6C9</b>	<b>0,319</b>	<b>600,06</b>	IMAB362	1,716	100
203A6D5	0,336	570,92	391FIG2	1,472	175,68
<b>207F8G5</b>	<b>0,305</b>	<b>627,37</b>	391H11H3	2,071	124,87
213B10A4	1,589	120,58	392A11C8	1,949	132,68
<b>217D9G2</b>	<b>0,271</b>	<b>706,75</b>	392C2F10	47,61	5,43
<b>219F9B8</b>	<b>0,318</b>	<b>602,89</b>	<b>393C2C5</b>	<b>0,909</b>	<b>284,61</b>
<b>222B6G5</b>	<b>0,278</b>	<b>690,2</b>	394C2G5	1,981	130,54
IMAB362	1,916	100	395B3C11	1,798	143,83
<b>222B6G5</b>	<b>0,259</b>	<b>501,35</b>	405G8F11	3225	0,08
226A4B5	1,78	73,03	406E1H7	2,071	124,87
231C11E9	1,554	83,66	406F11G8	2,572	100,54
231H4G11	1,477	88,02	IMAB362	2,586	100
<b>232C5E3</b>	<b>0,575</b>	<b>226,05</b>	406G3C4	1,925	135,64
232D7C8	1,463	88,86	407A8G10	10,91	23,93
232F1E4	1,735	74,93	<b>407D8G1</b>	<b>0,308</b>	<b>848,83</b>
233D5E5	1,489	87,31	407E11H8	4,322	60,41

234A10F7	2,098	61,96	407H12E6	1,828	142,83
IMAB362	1,3	100	409D1A7	7,782	33,55
<b>234B9D4</b>	<b>0,287</b>	<b>485</b>	409G10G6	4,696	55,6
234C9G5	0,794	175,04	<b>410A9A9</b>	<b>0,872</b>	<b>299,5</b>
234E1F12	1,105	125,79	410D9G2	2,971	87,88
235A10C9	1,011	137,49	<b>410H6H3</b>	<b>0,346</b>	<b>755,28</b>
<b>237D2A4</b>	<b>0,221</b>	<b>628,67</b>	IMAB362	2,611	100
239H12G9	1,363	101,98	411A6E3	2,497	109,05
240A8E7	1,157	120,14	411B4G4	3,984	68,35
240D6F5	1,167	119,11	411G12G1	9,56	28,48
<b>240F8G2</b>	<b>1,103</b>	<b>126,02</b>	411G3E10	3,311	82,24
IMAB362	1,39	100	<b>412B6E4</b>	<b>0,472</b>	<b>576,78</b>
<b>241H10A1</b>	<b>0,225</b>	<b>625,33</b>	413B1C9	26,29	10,36
242F5H2	0,944	149,06	413C12F8	3,839	70,93
242H12D6	1,26	111,67	<b>414A5F7</b>	<b>0,458</b>	<b>594,15</b>
243B4F2	1,047	134,38	<b>414H6G2</b>	<b>0,402</b>	<b>678,04</b>
243B4F7	0,941	149,47	IMAB362	2,723	100
243F6D2	1,997	70,46	<b>416F12F3</b>	<b>0,784</b>	<b>219,78</b>
244A1B8	1,385	101,59	<b>417A6F11</b>	<b>0,392</b>	<b>439,51</b>
<b>246B5F2</b>	<b>0,179</b>	<b>787,35</b>	418B8B10	5,596	30,77
248E6A7	0,876	160,54	<b>418D2F9</b>	<b>0,73</b>	<b>236,02</b>
IMAB362	1,407	100	<b>418G6A5</b>	<b>0,83</b>	<b>207,49</b>
248G8E8	1,61	113,85	419A10D4	1,883	91,45
250F4G1	1,642	111,63	419A5F3	2,791	61,7
250F4G4	1,451	126,33	<b>419B5G9</b>	<b>0,494</b>	<b>348,79</b>
252C10F6	53,63	3,42	420D5H5	2,2	78,27
252E7C9	1,19	154,03	420F12G8	3,271	52,64
252F1B10	1,763	103,97	IMAB362	1,722	100
253E4F7	1,056	173,58	420G10G3	2,633	72,39
254A8D5	1,188	154,29	<b>420H3H9</b>	<b>0,416</b>	<b>458,5</b>
256C3D3	1,114	164,54	420H7E6	3,905	48,81
IMAB362	1,833	100	421H4G3	2,892	65,91
<b>257B1G9</b>	<b>0,305</b>	<b>487,39</b>	422E8F9	2,136	89,23
257F1E11	0,855	174,1	422F4B6	6,026	31,63
257G7B9	1,009	147,47	423B2B5	29,89	6,38
257G7F7	1,059	140,51	423C10E1	3,392	56,19
258D11C4	1,051	141,58	424G9G3	20,31	9,38
259B4D4	1,688	88,15	425B3D5	3,023	63,05
259C6F4	1,186	125,46	IMAB362	1,906	100
259C6F7	1,274	116,8	425C6D3	2,082	96,59
260F8A6	1,152	129,17	426D9F6	6,209	32,39
IMAB362	1,488	100	426H6E11	2,513	80,02
260G9E8	1,051	163,75	429G4E9	1,229	163,63
<b>262C7C10</b>	<b>0,331</b>	<b>520,41</b>	<b>429H6C5</b>	<b>0,607</b>	<b>331,14</b>
262H9H6	0,941	182,83	430B3F1	2,865	70,19
263E9F3	1,479	116,36	235C3H11	5,097	39,45
<b>265E6G2</b>	<b>0,327</b>	<b>526,3</b>	235G5E4	16,63	12,09
266B11F7	1,767	97,4	246C10H10	9,902	20,31
267B2C5	1,208	142,47	430E10B9F1	3,389	59,34
267H5F12	1,003	171,59	IMAB362	2,011	100
268D7H9	1,226	140,38			
IMAB362	1,721	100			

Мышине антитела к клаудину 18.2, связанные с экспрессирующими клаудин 18.2 клетками НЕК293Т.

Для определения связывания ЕС<sub>50</sub> с белком с помощью клеточного ELISA микропланшеты на 96 лунок с U-образным дном предварительно блокировали блокирующим буфером (5% MPBS, 1 × PBS с 5% обезжиренным молоком) в течение ночи при 4°C. На следующий день стабильную клеточную линию НЕК293Т, экспрессирующую клаудин 18.2, суспендировали при 1,5×10<sup>6</sup> клеток/л в блокирующем буфере, добавляли в планшет по 100 мкл/лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем лунки инкубировали последовательно разведенными антителами к клаудину 18.2 при комнатной температуре в течение 1 ч, с трехкратным разведением с начальными концентрациями 50,0 нМ с последующим введением конъюгата антитела козы к IgG мыши с HRP (H+L) (1:10000, Rockland Immunochemicals, Inc., кат: 610-103-121) для хромогенной реакции субстрата ТМВ. Аналог IMAB362 использо-

вали в качестве положительного контроля, мышинный IgG и человеческий IgG1Fc использовали в качестве изотипических контролей.

Клеточная линия НЕК293Т, сверхэкспрессирующая клаудин 18.2 человека, аналогичная использованной ранее, была создана с использованием лентивируса на основе ВИЧ-1. Лентивирус, сверхэкспрессирующий клаудин 18.2 (NCBI, NP\_001002026.1), упаковывали, собирали посредством ультрацентрифугирования и использовали для инфицирования клеток НЕК293Т. Пулы инфицированных клеток были отобраны с помощью селективных антибиотиков пурамицина в течение более одной недели, и экспрессия клаудина 18.2 была подтверждена с помощью FACS. Клетки разводили в 96-луночных планшетах для получения единичных клонов клеток.

Кривые связывания антитела-клаудина 18.2 были построены с показаниями оптической плотности при 450 нм и показаны на фиг. 3А-3Q. Исходные данные были нанесены на график с помощью программы GraphPad Prism v6.02 с четырьмя параметрами, программы величины наилучшего согласия для анализа EC<sub>50</sub>. Значения ELISA анализа EC<sub>50</sub> связывания приведены в табл. 6.

Данные показали, что некоторые антитела обладали большей эффективностью и/или активностью связывания клаудина 18.2, чем IMAВ362.

Таблица 6

Клеточный ELISA EC<sub>50</sub> связывания мышинных антител к клаудину 18.2

Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)
200А4Н8	1,01	<b>201F4Н6</b>	0,2827	232С5Е3	0,6514
181С7В2	1,072	207F8G5	0,8218	232D7C8	0,7379
194D3B2	1,086	217D9G2	0,9081	233D5E5	0,8029
182D10F1	1,646	203A6C9	0,9163	234A10F7	0,857

185F2G12	1,725	222B6G5	1,126	232F1E4	0,9663
196A12B10	1,78	219F9B8	1,155	231H4G11	1,013
<b>198F10B8</b>	1,818	203A6D5	1,164	226A4B5	1,586
IMAB362	2,173	222B6G5-2	1,379	IMAB362	1,816
186G12H3	2,213	<b>213B10A4</b>	2,328	231C11E9	1,912
194A2F7	2,574	IMAB362	2,609	234B9D4	4,781
234C9G5	0,562	248E6A7	0,3959	<b>250F4G4</b>	0,1989
234E1F12	0,57	IMAB362	0,4895	250F4G1	0,4147
235A10C9	0,6297	248G8E8	0,5604	<b>252F1B10</b>	0,5297
240A8E7	0,6459	243B4F2	0,6839	<b>253E4F7</b>	0,6114
239H12G9	0,7324	242H12D6	0,7444	256C3D3	0,7285
240F8G2	0,8797	243F6D2	0,96	257B1G9	0,948
IMAB362	1,114	246B5F2	6,593	254A8D5	0,982
241H10A1	1,66	242F5H2	~ 0,4027	IMAB362	1,729
240D6F5	1,769	243B4F7	~ 0,4107	<b>252E7C9</b>	~ 0,3702
237D2A4	1,902	244A1B8	~ 0,4388	252C10F6	~ 12,50
<b>260G9E8</b>	0,8209	IMAB362	0,6746	<b>273C10E5</b>	0,1811
<b>257G7B9</b>	1,022	262H9H6	0,8793	280F3B6	0,5823
260F8A6	1,797	267B2C5	0,8951	IMAB362	0,77
259C6F4	2,319	263E9F3	1,077	292D9C7	0,8746
IMAB362	3,35	262C7C10	1,767	273F3D4	1,131
257F1E11	57,84	266B11F7	~ 0,3969	275H9A2	~ 0,0
259B4D4	~ 0,3780	268D7H9	~ 0,4114	275B2G2	~ 2,064
258D11C4	~ 0,4058	271B1B6	~ 0,4288	277F1F8	~ 4411
257G7F7	~ 0,4128	267H5F12	~ 0,5129	279E8B8	~ 9,619
259C6F7	~ 0,4429	265E6G2	~ 14,00	286C7F11	~ 0,08310
391F1G2	~ 2,663	406F11G8	1,829	410D9G2	4,331
391H11H3	2,973	406G3C4	12,64	410H6H3	45,51
392A11C8	1,213	407A8G10	2,137	411A6E3	~ 2,600
392C2F10	350	407D8G1	2,38	411B4G4	2,854
393C2C5	4,446	407E11H8	1,244	411G12G1	3,474
394C2G5	2,814	407H12E6	2,394	411G3E10	2,448
395B3C11	3,577	409D1A7	2,052	412B6E4	33,08
405G8F11	~ 91,19	409G10G6	2,188	413B1C9	24,59
406E1H7	4,328	410A9A9	6,206	413C12F8	3,547
IMAB362	25,26	IMAB362	2,607	IMAB362	31,91
413H4G12	Связывание отсутствует	419A10D4	2,331	422E8F9	1,88
414A5F7	15,49	419A5F3	2,612	422F4B6	2,531
414H6G2	12,01	419B5G9	22,51	423B2B5	12,71
416F12F3	14,66	420D5H5	7,026	423C10E1	2,462
417A6F11	Низкое связывание	420F12G8	2,612	424G9G3	*
418B11D3	Низкое связывание	420G10G3	2,394	425B3D5	2,612
418B8B10	3,168	420H3H9	20,68	425C6D3	1,923
418D2F9	Низкое связывание	420H7E6	2,941	426D9F6	2,144
418G6A5	Низкое связывание	421H4G3	2,468	426H6E11	1,778
IMAB362	18,73	IMAB362	9,106	IMAB362	3,409
427C7H2	Низкое связывание	370E2B12C3	0,522		
429H6C5	13,19	IMAB362	2,163		
430A11H9	~ 1,702				
430B3F1	2,563				
235C3H11	5,823				
235G5E4	2,303				
246C10H10	Низкое связывание				
430E10B9F1	*				
IMAB362	3,846				

Плато максимального связывания не достигнуто.

[1] Были секвенированы mAb к клаудину 18.2, показывающие хорошие свойства, и их последовательности переменного участка тяжелой/легкой цепи и CDR или идентификационного номера последовательностей были сведены в табл. 1 и 2. Некоторые из этих антител подлежали дальнейшему определению характеристик.

Пример 3. Получение и определение характеристик химерного антитела к клаудину 18.2.

Получение химерных антител.

Кодирующие последовательности переменного участка тяжелой цепи и легкой цепи для выбранных mAb были оптимизированы для экспрессии смещения кодонов человека с помощью GenScript OptimumGene™ - Codon Optimization. Фрагменты ДНК, кодирующие переменные участки тяжелой цепи и легкой цепи, были синтезированы и слиты с нуклеотидами, кодирующими домен тяжелой цепи человеческого IgG1 (СН1-шарнир-СН2-СН3, аминокислота, указанная в SEQ ID NO: 388) и константного участка легкой цепи каппа (СL, аминокислота, указанная в SEQ ID NO: 389) соответственно, для транзientной экспрессии в химерных форматах, где С-конец переменного участка тяжелой цепи был связан с N-концом константного участка тяжелой цепи человеческого IgG1, а С-конец переменного участка легкой цепи был связан с N-концом константного участка каппа человека. Экспрессирующие конструкторы тяжелой цепи и легкой цепи клонировали в отдельные плазмиды на основе рТТ5, расположенные ниже синтезированного сигнального пептида для секреторной экспрессии.

Химерные антитела экспрессировали в клетках НЕК293-6Е, трансфицированных плазмидами пары тяжелая цепь/легкая цепь антитела, используя PEI<sub>max</sub> 40 000 (Cat No. 24765-1, Polysciences, Inc.). 24 ч спустя экспрессия/секреция усиливалась с добавлением добавки триптона N-1. После 5 дней встряхивания культуры при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, супернатанты собирали и содержимое антител очищали с помощью частиц с протеином-А. Продукты химерных антител хранили в PBS для анализа.

Анализ связывания химерного антитела FACS.

Связывание химерных антител с клаудином 18.2, экспрессируемым на клетках НЕК293, определяли с помощью анализа FACS. Вкратце, клетки НЕК293, экспрессирующие клаудин 18.2 человека, полученные в предыдущем примере, собирали и инкубировали с mAb к клаудину 18.2 при 4°C в течение 40 мин, а затем с мечеными флуорофором (iFluor 647) вторичными антителами козы к IgG мыши (H+L) при 4°C в течение 0,5 ч. Затем образцы анализировали методом проточной цитометрии. Результаты приведены на фиг. 4А-4С, табл. 7 и 8.

Таблица 7

Способность связывания химерного антитела с клетками клаудина 18.2-НЕК293

Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)
182D10F1	1,304	250F4G4	1,017
185F2G12	0,634	252E7C9	0,331
194D3B2	0,796	252F1B10	0,798
201F4H6	1,364	253E4F7	0,561
203A6C9	0,551	257B1G9	1,165
207F8G5	0,554	257G7B9	0,742
222B6G5	0,610	260G9E8	1,047
232C5E3	1,054	262C7C10	1,174
234B9D4	2,601	265E6G2	1,047
237D2A4	0,596	273C10E5	1,011
241H10A1	1,530	370E2B12C3	0,792
246B5F2	1,237	IMAB 362	0,596

Таблица 8

Способность связывания химерного антитела с клетками клаудина 18.2-НЕК293

Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (нМ)
393C2C5A	0,687
407D8G1	0,533
410H6H3	0,778
412B6E4	0,677
417A6F11	2,477
418D2F9	0,650
418G6A5	0,595
419B5G9	1,230
429H6C5	0,908
IMAB362	0,517

Химерные антитела проявили совместимую или более высокую способность связывания с клаудином 18.2, экспрессируемым на клеточной поверхности, по сравнению с эталонным IMAB363. В частно-

сти, 203A6C9, 207F8G5, 252E7C9 и 253E4F7 проявляли более высокую эффективность связывания и способность к специфическому нацеливанию, чем IMAV362.

Связывание с клетками клаудина 18.1-HEK293 было отрицательным при анализе FACS для всех антител (данные не показаны).

CDC, вызванный антителом к клаудину 18.2.

Анализ CDC проводили на химерные антитела в соответствии с протоколом, описанным в примере 2.

Результаты анализа CDC показаны на фиг. 5A-5C и в табл. 9. Почти все антитела согласно изобретению показали более низкую  $EC_{50}$  и более высокую относительную активность в %, чем эталонный IMAV362.

Таблица 9

CDC-активность химерного антитела

Идентификатор антитела	$EC_{50}$ (мкг/мл)	% относительной активности	Идентификатор антитела	$EC_{50}$ (мкг/мл)	% относительной активности
194D3B2	0,3404	793,18	185F2G12	0,101	2100
203A6C9	0,2605	1036,47	232C5E3	0,09938	2134,23
207F8G5	0,2071	1303,72	393C2C5A	0,1046	2027,72
222B6G5	0,2047	1319,00	410H6H3	0,07559	2805,93
237D2A4	0,231	1168,83	412B6E4	0,1052	2016,16
246B5F2	0,2741	985,04	418D2F9	69,86	3,04
250F4G4	0,3087	874,64	419B5G9	0,1062	1997,18
252E7C9	0,2724	991,19	429H6C5	0,08738	2427,33
252F1B10	0,2882	936,85	IMAV362	2,121	100
253E4F7	0,205	1317,07			
IMAV362	2,7	100,00			
257B1G9	0,3579	642,36			
257G7B9	0,3024	760,25			
<b>260G9E8</b>	0,336	684,23			
262C7C10	0,3451	666,18			
265E6G2	0,4721	486,97			
273C10E5	0,2693	853,69			
370E2B12C3	0,1919	1198,02			
IMAV362	2,3	100,00			
Человеческий IgG	69,44	3,31			

ADCC, вызванный антителами к клаудину 18.2.

Химерные антитела дополнительно тестировали на их активность ADCC. Для процедуры анализа линия клеток-мишеней, CHO-K1-сверхэкспрессирующая клаудин 18.2 человека (GenScript, кат. №. M00685), культивировали, собирали и высевали в 96-луночные планшеты, 10 000 клеток/лунку. В планшеты добавляли последовательно разведенные химерные антитела или аналог IMAV362 собственного изготовления, в качестве положительного контроля, и планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 30 мин.

ADCC активность химерного антитела

Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	% относительной активности	Идентификатор антитела	EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	% относительной активности
194D3B2	0,0291	83,64	273C10E5	0,02748	92,14
203A6C9	0,03667	66,38	370E2B12C3	0,03347	75,65
207F8G5	0,02137	113,90	IMAB362	0,02532	100,00
IMAB362	0,02434	100,00	185F2G12	0,008856	398,83
222B6G5	0,02763	130,91	232C5E3	0,007816	451,89
237D2A4	0,02138	169,18	393C2C5	0,01112	317,63
246B5F2	0,02297	157,47	IMAB362	0,03532	100,00
IMAB362	0,03617	100,00	410H6H3	0,003901	677,01
250F4G4	0,02813	108,96	412B6E4	0,004937	534,94
252E7C9	0,03107	98,65	418D2F9	0,1027	25,72
252F1B10	0,03569	85,88	IMAB362	0,02641	100,00
IMAB362	0,03065	100,00	<b>260G9E8</b>	0,02397	104,17
253E4F7	0,02249	137,75	262C7C10	0,02367	105,49
257B1G9	0,04545	68,16	265E6G2	0,03211	77,76
257G7B9	0,05555	55,77	IMAB362	0,02497	100,00
IMAB362	0,03098	100,00	Человеческий IgG	Нд	Нд
419B5G9	0,007943	332,37			
429H6C5	0,01838	143,63			
IMAB362	0,0264	100,00			

Собирали цельную кровь человека, разбавляли 1:1 об/об PBS, добавляли Лymphorger, и центрифугировали при 300 g при 4°C в течение 25 мин для отделения слоя РВМС. После двукратной промывки PBS свежевыделенные РВМС человека (моноклеарные клетки периферической крови) использовали в качестве эффекторных клеток и добавляли в планшеты, ~ 50 000 клеток на лунку, и инкубировали в тех же условиях в течение 6 ч. Планшеты извлекали и кратковременно центрифугировали. Супернатанты собирали и переносили в новые планшеты для анализа активности LDH с помощью набора для определения цитотоксичности (LDH) и 2000T (Roche 11644793001) в соответствии с инструкциями производителя (Roche). Данные об абсорбции были получены с помощью FlexStation 3 и проанализированы с помощью GraphPad Prism 6.0.

Результаты анализа ADCC были нанесены на график в виде процента лизиса клеток-мишеней в зависимости от концентрации антител-кандидатов (фиг. 6А-6J). Значения EC<sub>50</sub> и % относительной активности (% относительной активности = (EC<sub>50</sub> положительного контроля/EC<sub>50</sub> образца) \*100%) химерных антител-кандидатов были определены, и приведены в табл. 10. Антитела согласно настоящему изобретению показали сравнимую или более высокую активность ADCC по сравнению с IMAB362.

Пример 4. Гуманизация и определение характеристик антител.

Конструирование гуманизации для антител-кандидатов.

Для гуманизации были выбраны семь антител, 207F8G5, 232C5E3, 237D2A4, 246B5F2, 370E2B12C3, 410H6H3 и 412B6E4.

На основе последовательностей варибельного домена антитела анализировали CDR, петли HV и FR, и проводили моделирование гомологии для получения смоделированной структуры мышинового антитела. Была рассчитана доступная для растворителя площадь поверхности остатков каркаса и идентифицированы внедренные остатки каркаса (т.е. с доступной для растворителя площадью поверхности < 15%). Для VH и VL были отобраны до трех (3) человеческих акцепторов, которые имеют верхнюю идентичность последовательностей с мышинными ответными элементами, и CDR мышинового антитела были привиты к человеческим акцепторным каркасам. Канонические остатки в каркасной области и остатки на поверхности раздела VH-VL, которые считаются важными для связывающей активности, были подвергнуты обратной мутации до мышинового остатка.

Для переднего 207F8G5, 9 варибельных участков тяжелой цепи (VH1, VH1.1, VH1.2, VH1.3, VH1.4, VH1.5, VH1.6, VH1.7 и VH1.8) и 2 варибельных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже. VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с R38K, R72S, Y95F, R98T; VH1.2: VH1 с R38K, M48I, V68A, Y95F, R98T; VH1.3: VH1 с M48I, V68A, R72S, Y95F, R98T; VH1.4: VH1 с R38K, M48I, V68A, R72S, Y95F, R98T; VH1.5: VH1 с R38K, M70L, R72S, Y95F, R98T; VH1.6: VH1 с R38K, M48I, V68A, R72S, I76S, Y95F, R98T; VH1.7: VH1 с R38K, M70L, R72S, R98T; VH1.8: VH1 с V20M, R38K, M48I, V68A, M70L, R72S, I76S, Y95F, R98T; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с L15P, I21M, N22S.

Для переднего 232C5E3, 5 варибельных участков тяжелой цепи (VH1, VH1.1, VH1.2, VH1.3 и VH1.4) и 2 варибельных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжиро-

вания аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже. VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с M48I, V68A, R72A, Y95F; VH1.2: VH1 с V37I, R38K, R72A, Y95F; VH1.3: VH1 с M48I, R72A, Y95F; VH1.4: VH1 с V37I, R38K, M48I, V68A, R72A, Y95F; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с I21M, N22S.

Для переднего 237D2A4, 8 переменных участков тяжелой цепи (VH1, VH1.1, VH1.2, VH1.3, VH1.4, VH1.5, VH1.6 и VH1.7) и 2 переменных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже. VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с V71K, N76S, R97K; VH1.2: VH1 с V71K, F78V, S79F, R97K; VH1.3: VH1 с V71K, N76S, F78V, S79F, R97K; VH1.4: VH1 с I37V, V71K, N76S, R97K; VH1.5: VH1 с I37V, I48L, V67L, V71K, R97K; VH1.6: VH1 с I37V, I48L, V67L, V71K, N76S, R97K; VH1.7: VH1 с I37V, I48L, V67L, V71K, N76S, F78V, S79F, R97K; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с I21M, N22S.

Для переднего 246B5F2, 5 переменных участков тяжелой цепи (VH1, VH1.1, VH1.2, VH1.3 и VH1.4) и 2 переменных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже: VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с G44R, S49A, K98G; VH1.2: VH1 с S49A, S75A, K98G; VH1.3: VH1 с G44R, S49A, S75A, K98G; VH1.4: VH1 с Q3M, G44R, S49A, S75A, K98G; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с N22S, S69T.

Для переднего 370E2B12C3, 3 переменных участка тяжелой цепи (VH1, VH2 и VH3) и 3 переменных участка легкой цепи (VL1, VL2 и VL3) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности.

Для переднего 410H6H3, 3 переменных участка тяжелой цепи (VH1, VH1.1 и VH1.2) и 2 переменных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже: VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с S49A, Y80F, VH1.2: VH1 с L18R, S78T, Y80F; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с I21M, N22S, L52M.

Для переднего 412B6E4, 3 переменных участка тяжелой цепи (VH1, VH1.1 и VH1.2) и 2 переменных участка легкой цепи (VL1 и VL1.1) были спарены друг с другом для ранжирования аффинности. Детали обратной мутации перечислены ниже: VH1: CDR-привитая тяжелая цепь; VH1.1: VH1 с S49A, Y80F, VH1.2: VH1 с L18R, S78T, Y80F; и VL1: CDR-привитая легкая цепь; VL1.1: VL1 с I21M, N22S, L52M.

Идентификационные номера аминокислотных последовательностей переменных участков гуманизированной тяжелой/легкой цепи приведены в таблицах 1 и 2. Последовательности ДНК, кодирующие переменный участок гуманизированной тяжелой цепи плюс константный участок тяжелой цепи IgG1 человека (аминокислота указана в SEQ ID NO: 388), и последовательности ДНК, кодирующие переменный участок гуманизированной легкой цепи плюс константный участок тяжелой цепи каппа человека (аминокислота указана в SEQ ID NO: 389), были спарены для экспрессии полноразмерных антител для определения характеристик, причем С-конец переменного участка тяжелой цепи был связан с N-концом константного участка тяжелой цепи человеческого IgG1, а С-конец переменного участка легкой цепи был связан с N-концом константного участка каппа человека.

После первоначального скрининга связывания клеток с трансфицированными супернатантами схема связывания химерных и до 3 гуманизированных антител на клаудине 18.2, выдрессированных на клетках НЕК293, была нанесена на график с антителом в 3-кратных последовательных разведениях, с начальной концентрацией 45 мкг/мл, в соответствии с протоколом, описанным в примере 3. Данные связывания некоторых репрезентативных антител показаны на фиг. 7А-7Г и в табл. 11. Отрицательное связывание с клаудином 18.1 было подтверждено FACS (данные не показаны).

Таблица 11

Способность связывания гуманизированных антител с клетками клаудина 18.2-HEK293

	207F8G5: Химерный	207F8G5: VH1.7+VL1	207F8G5: VH1.1+VL1.1	207F8G5: VH1.3+VL1.1	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,1699	0,1451	0,1678	0,1429	0,08646
Диапазон	11849	13833	14038	13815	6184
	232C5E3: Химерный	232C5E3: VL1.1+VH1	232C5E3: VL1.1+VH1.1	232C5E3: VL1.1+VH1.2	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,317	0,3036	0,2243	0,2124	5,859
Диапазон	69677	57959	54919	57896	38396
	237D2A4: Химерный	237D2A4: VH1.2+VL1	237D2A4: VH1.5+VL1	237D2A4: VH1.5+VL1.1	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,0923	0,2606	0,2492	0,2176	0,08646
Диапазон	14847	15731	15388	15515	6184
	246B5F2- Химерный	246B5F2- VH1+VL1	246B5F2- VH1.1+VL1	246B5F2- VH1.1+VL1.1	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,1918	0,1598	0,1037	0,2826	0,08646
Диапазон	12362	14192	10916	14691	6184
	370E2B12C3- химерный	370E2B12C3- VH3+VL1	370E2B12C3- VH3+VL2	370E2B12C3- VH3+VL3	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,7719	0,8263	0,794	1,171	0,6322
Диапазон	4570	4654	4300	5521	2562
	410H6H3- Химерный	410H6H3- VH1+VL1	410H6H3- VH1.2+VL1	410H6H3- VH1.2+VL1.1	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,8426	0,3301	0,3724	0,5553	5,859
Диапазон	79128	72092	72989	64530	38396
	412B6E4- Химерный	412B6E4- VH1+VL1.1	412B6E4- VH1.1+VL1.1	412B6E4- VH1.2+VL1.1	IMAB362
EC <sub>50</sub> (мкг/мл)	0,5551	0,3733	0,5714	0,512	5,859
Диапазон	87928	65871	71349	70339	38396

Эти гуманизированные антитела были дополнительно протестированы на активность ADCC и CDC. Для анализа ADCC клетки CHO-K1/CLDN18.2 (GenScript, Cat. № M00685) высевали в 96-луночные плоские планшеты с плотностью ~10000 клеток на лунку в буфере для анализа (фетальная бычья сыворотка (Gibco, 10099-141) 1%, MEM-α (Gibco, 41061-029) 99%). Затем в планшеты добавляли последовательно разведенные антитела или буфер для анализа, планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Клетки NK92/CD16a-VV (NK92 (ATCC, кат. № CRL-2407) сконструированные для сверхэкспрессии CD16a (158V) с плазмидой, полученной с помощью GenScript добавляли в аналитические планшеты с плотностью ~ 10 000 клеток на лунку в буфере для анализа с rhIL-2 в концентрации 200 МЕ/мл. После примерно 6 ч инкубации при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> планшеты извлекали из инкубатора и оставляли до достижения комнатной температуры. Затем аналитические планшеты подвергали центрифугированию при 500 g в течение 3 мин и супернатанты переносили в другой 96-луночный аналитический планшет. Набор для определения цитотоксичности LDH (Roche, Cat № 11644793001) использовали для обнаружения выделения LDH, и данные некоторых репрезентативных антител показаны на фиг. 8А-8Н.

Для анализа CDC, CHO-K1 сверхэкспрессирующий клаудин 18.2 человека (GenScript, Cat. № M00685) в логарифмической фазе трипсинизировали и высевали в 384-луночные планшеты с плотностью ~ 5000 клеток на лунку в буфере для анализа (фетальная бычья сыворотка (Gibco 10099-141) 1%, MEM-α (Gibco 41061-029) 99%, гепарин (Sangon Biotech A603251-0001) 100 мкг/мл) и инкубировали с антителами разных концентраций. После примерно 0,5 ч инкубации при комнатной температуре объединенную нормальную человеческую сыворотку (PNHS) с рабочей концентрацией 10% от здоровых доноров добавляли буфером для анализа и добавляли в лунки планшета. Планшеты для анализа инкубировали при 37°C в течение примерно 4 ч в увлажненном инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>, а затем планшеты извлекали и тестировали на жизнеспособность клеток с помощью набора CellTiter-Glo Kit (Promega, кат. № G7573). Данные для некоторых репрезентативных антител показаны на фиг. 9А-9Н.

Эти гуманизированные антитела показали сопоставимую способность связывания клаудина 18.2, активность ADCC и CDC по активности и/или эффективности с их родительскими химическими антителами.

Пример 5. Получение и определение характеристик химерных антигенных рецепторов.

Нуклеотид, кодирующий полипептид основной цепи CAR, содержащий от N-конца до C-конца шарнирный домен CD8α (SEQ ID NO: 292), трансмембранный домен CD8α (SEQ ID NO: 293), костимулирующий домен CD137 (SEQ ID NO: 294) и межклеточный сигнальный домен CD3ζ (SEQ ID NO: 296),

был синтезирован и клонирован в предварительно модифицированный нижележащий лентивирусный вектор (pLSINK-BBzBB) и функционально связан с конститутивным промотором hEF1 $\alpha$  или клонирован в вектор клонирования (pT7-BBzBB) и связан с промотором T7 для транскрипции *in vitro*. Сайты множественного клонирования (MCS) в векторе позволили встраивать последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую последовательность Козака, функционально связанную с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей сигнальный пептид CD8a (SEQ ID NO: 291) слитый с N-концом одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv) и линкером (SEQ ID NO: 298) в вектор каркаса CAR, расположенный выше и функционально связанный с последовательностью каркаса CAR. scFv составлен из линкера (SEQ ID NO: 297), соединенного с C-концом варибельного участка легкой цепи и N-концом варибельного участка тяжелой цепи. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая scFv против Клаудина 18.2, и сигнальный пептид и линкер, была химически синтезирована и клонирована в pT7-BBzBB посредством MluI (5'-ACGCGT-3') и SpeI (5'-ACTAGT-3') или каркаса pLSINK-BBzBB CAR через сайты рестрикции EcoRI (5'-GAATTC-3') и SpeI (5'-ACTAGT-3') методами молекулярного клонирования, известными в данной области. Идентификационные номера аминокислотных последовательностей CAR и соответствующего варибельного участка тяжелой цепи, варибельного участка легкой цепи и scfv приведены в табл. 3.

РНК конструкторов CAR получали транскрипцией *in vitro* с использованием mMES-SAGE/mMACHINE T7 Kit (Thermo Fisher AM1344 и AM1350). В частности, очищенные плазмиды подвергали реакциям транскрипции *in vitro* и инкубации в соответствии с инструкциями к набору. Транскрибированные РНК (IVT-РНК) затем очищали с использованием набора RNeasy Mini (QIAGEN, кат. № 75144).- Наконец, IVT-РНК разводили в количестве 10 мкл/флакон, немедленно сберегали при -80°C или использовали непосредственно для приготовления CAR-T.

Смесь упаковывающего плазмиду лентивируса, содержащую pMDLg.pRRE (Addgene № 12251), pRSV-REV (Addgene № 12253) и pMD2.G (Addgene № 12259), была предварительно смешана с векторами, экспрессирующими конструкторы CAR в предварительно оптимизированном соотношении с полиэфиримидом (PEI), затем инкубировали при 25°C в течение 5 мин. Затем в смесь для трансфекции добавляли клетки HEK293. Затем клетки инкубировали в течение ночи в инкубаторе клеточных культур с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Супернатанты собирали после центрифугирования при 4°C и 500 g в течение 10 мин и фильтровали через фильтр PES 0,45 мкм с последующим ультрацентрифугированием для определения концентрации лентивируса. Затем супернатанты осторожно отбрасывали и осадки лентивируса осторожно промывали предварительно охлажденным DPBS. Лентивирусы должным образом разжижали и хранили при -80°C. Титр лентивируса определяли по p24 на основе набора HTRF, разработанного GenScript.

#### Получение РВМС.

Лейкоциты собирали у здоровых доноров посредством афереза, и концентрацию клеток доводили до 5 $\times$ 10<sup>6</sup> клеток/мл в среде R10. Затем лейкоциты смешивали с 0,9% раствором NaCl в соотношении 1:1 (об/об). 3 мл среды для лимфопрепарата добавляли в центрифужную пробирку на 15 мл, и 6 мл разбавленной смеси лимфоцитов медленно наслаивали поверх среды для лимфопрепарата. Смесь лимфоцитов центрифугировали при 800 g 30 мин без тормозов при 20°C. Затем лейкоцитарный интерлейкин собирали пипеткой на 200 мкл. Собранную фракцию разбавляли по меньшей мере в 6 раз 0,9% NaCl или R10 для уменьшения плотности раствора. Затем собранную фракцию центрифугировали при 250 g в течение 10 мин при 20°C. Супернатант полностью отсасывали, и к осадку клеток добавляли 10 мл R10 для перерастворения клеточного осадка. Смесь дополнительно центрифугировали при 250 g в течение 10 мин при 20°C. Супернатант снова отсасывали. 2 мл предварительно нагретого до 37°C R10 с 300 МЕ/мл IL-2 добавляли к осадку клеток, и осадок клеток осторожно перерастворяли. Число клеток определяли после окрашивания трипановым синим, и этот образец РВМС был готов для последующих экспериментов.

#### Очистка Т-клеток.

Человеческие Т-клетки очищали от РВМС с использованием набора для выделения Т-клеток Miltenyi Pan (кат. № 130-096-535), следуя протоколу производителя, как описано ниже. Сначала определяли количество клеток, и суспензию клеток центрифугировали при 300 g в течение 10 мин. Затем супернатант полностью отсасывали и осадки клеток повторно суспендировали в 40 мкл буфера на 10<sup>7</sup> всех клеток. К 10<sup>7</sup> общего количества клеток добавляли 10 мкл коктейля Pan T Cell Biotin-Antibody, тщательно перемешивали и инкубировали в течение примерно 5 мин в холодильнике (2~8°C). Затем добавляли 30 мкл буфера на 10<sup>7</sup> клеток. Добавляли 20 мкл коктейля Pan T Cell MicroBead на 10<sup>7</sup> клеток. Смесь клеточной суспензии хорошо перемешивали и инкубировали еще 10 мин в холодильнике (2~8°C). Для магнитной сепарации требуется минимум 500 мкл. Для магнитной сепарации колонку LS помещали в магнитное поле подходящего сепаратора MACS. Колонку подготавливали промыванием 3 мл буфера. Затем суспензию клеток наносили на колонку и собирали поток, содержащий немеченые клетки, которые представляли фракции обогащенных Т-клеток. Дополнительные Т-клетки собирали, промывая колонку 3 мл буфера и собирали немеченые клетки, которые прошли через нее.

Эти немеченые клетки снова представляли обогащенные Т-клетки и были объединены с потоком из предыдущего этапа. Затем объединенные обогащенные Т-клетки центрифугировали и повторно суспен-

дировали в R10+300 ME/мл IL-2.

Подготовленные Т-клетки впоследствии предварительно активировали в течение 48-96 ч с помощью набора для активации/размножения человеческих Т-клеток (Miltenyi # 130-091-441) в соответствии с протоколом производителя, причем частицы против CD3/CD28 MACSiBead были добавлены в отношении гранул к клеткам 1:2.

Конструирование линии клеток-мишеней.

Клетки-мишени были разработаны собственными силами на основе клеточных линий рака желудка, включающей KATOIII (ATCC#HTB-103), NUGC4 (JCRB0834), MKN45 (JCRB0254) и линию клеток рака поджелудочной железы PANC1 (ATCC#CRL-1469TM). Клеточная линия KatoIII.18.2.Luc была разработана для совместной экспрессии ORF человеческого клаудина 18.2 (NM\_001002026.2) и люциферазы светлячка с использованием пептида 2A. Клеточная линия KatoIII.18.1.Luc была разработана для совместной экспрессии ORF человеческого клаудина 18.1 ORF (NM016369.3) и люциферазы светлячка с использованием пептида 2A. Клеточная линия KatoIII.Luc была разработана для сверхэкспрессии единственно люциферазы светлячка. Экспрессию целевого гена подтверждали путем полуколичественной PCR.

Экспрессия сконструированных CAR-Т-клеток.

Предварительно активированные Т-клетки подвергали электропорации с помощью CAR IVT-РНК. Предварительно активированные Т-клетки собирали центрифугированием при 300 g в течение 10 мин при комнатной температуре. После полного удаления супернатанта осадки клеток повторно суспендировали в буфере Celetrix 103, концентрацию клеток оценивали путем окрашивания трипановым синим и разделяли на 4~6 миллионов человеческих Т-клеток на 120 мкл. Смесь для электропорации получали путем добавления 10 мкг CAR-мРНК к каждой аликвоте предварительно активированных Т-клеток. Затем проводили электропорацию при предварительно оптимизированном напряжении и импульсе (820 В/20 мс) с использованием аппарата электропорации Celetrix. Сразу после процесса электропорации клетки переносили в новую предварительно нагретую среду и культивировали в течение ночи с увлажнением при температуре 37 °С в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> до анализа.

На 6-9 день после трансдукции собирали трансдуцированные Т-клетки. Уровни экспрессии CAR оценивали с помощью проточной цитометрии. Вкратце, из каждой группы отбирали 1×10<sup>6</sup> электропорированных Т-клеток, затем инкубировали с мечеными FITC антителами козы к Fab мыши (Abscam, каталожный № ab98658) в течение 0,5~1 ч при 4°С. По завершении инкубации клетки собирали и промывали DPBS, затем центрифугировали при 300 g в течение 10 мин при 20°С. Уровень экспрессии каждой подготовленной клетки CAR-Т считывали на проточном цитометре Attune NxT (Thermo Fisher), и данные показаны в табл. 12. UnT, представлявший Т-клетки, не трансдуцированные CAR, и 175DX представлявший CAR, содержащий scFv IMAB362 (SEQ ID NO: 336) использовали в качестве положительного контроля.

## Уровень экспрессии CAR

Код/UnT CAR-T	% экспрессии CAR	Код CAR	% экспрессии CAR	Код CAR	% экспрессии CAR
UnT	2,71%	UnT	1,63%	UnT	1,65%
C182001	20,30%	C182003	88,30%	C182003	95,60%
C182002	97,30%	C182006	76,60%	C182014	57,60%
C182003	98,10%	C182007	72,90%	C182015	94,90%
C182004	96,30%	C182008	39,10%	C182016	94,20%
C182005	97,40%	C182009	15,70%	C182017	5,33%
175DX	97%	C182010	10,70%	C182018	95,90%
		C182011	72,90%	C182019	91,80%
		C182012	22,70%	C182020	94,00%
		C182013	3,15%	C182021	90,90%
		175DX	63,10%	175DX	77,6%
UnT	1,69%	UnT	1,69%		
C182003	92,00%	C182003	96,70%		
C182022	86%	C182030	95,50%		
C182023	83,80%	C182031	16,30%		
C182024	89,40%	C182032	10,40%		
C182025	90,50%	C182033	84,30%		
C182026	94,00%	C182034	80,20%		
C182027	8,75%	C182035	96,10%		
C182028	89,30%	C182036	9,79%		
C182029	48,80%	C182037	52,60%		
175DX	81,80%	175DX	93%		

## Анализ цитотоксичности.

Анализ цитотоксичности проводили после совместной инкубации CAR-T-клеток с опухолевыми клетками при соотношении эффекторных клеток (CAR-T) и клеток-мишеней 20:1, 5:1 и 1:1 (E:T) в течение 20-24 ч. Для анализа цитотоксичности CAR-T на опухолевых клетках реагенты для анализа люминесцентной люциферазы One-glo (Promega № E6110) были приготовлены в соответствии с протоколом производителя и добавлены к совместно культивированным клеткам для определения активности люциферазы в лунке, которая коррелировала с количеством жизнеспособных клеток-мишеней в лунке.

Удельную цитотоксичность рассчитывали по формуле:

специфическая цитотоксичность % =  $100\% \times (1 - (RLU_{\text{образец}} - RLU_{\text{мин}}) / (RLU_{\text{UnT}} - RLU_{\text{мин}}))$ .  $RLU_{\text{образец}}$  представлен для активности люциферазы, измеренной в лунке с CAR-T-клетками, имеющими специфические CAR согласно изобретению.  $RLU_{\text{мин}}$  относится к активности люциферазы, определенной в лунке с добавлением Triton X-100 в конечной концентрации 1%, когда был инициирован анализ цитотоксичности, и  $RLU_{\text{UnT}}$  относится к активности люциферазы, определенной в лунке с T-клетками, не трансдуцированными CAR.

Как показано на фиг. 10, T-клетки с CAR от C182002 до C182005 вызывали эффективное уничтожение клеток CHO.18.2.Luc, сверхэкспрессирующих человеческий клаудин 18.2, при сопоставимых уровнях цитотоксичности по сравнению с T-клетками с 175DX. T-клетки с CAR C182001 вызывали более низкий уровень цитотоксичности в отношении клеток CHO.18.2.Luc, возможно, из-за относительно низкого уровня экспрессии CAR (20,3% по сравнению с более чем 90% у других клонов). T-клетки с этими CAR к клаудину 18.2 почти не вызывали эффекта уничтожения на сверхэкспрессирующих клетках клаудина 18.1 человека (CHO.18.1.Luc).

Кроме того, как проиллюстрировано на фиг. 11, T-клетки с анти-клаудином 18.2 CAR от C182006 до C182037 проявили сильную цитотоксичность в отношении клеток KatoIII.18.2.Luc, при этом более сильные эффекты цитотоксичности в отношении клеток KatoIII.18.2.Luc были обнаружены при более высоком соотношении E/T. В то время как соотношение E/T при 20:1 казалось условием насыщения для анализов цитотоксичности, T-клетки с несколькими CAR при более низком соотношении E/T (5:1) вызывали значительно более высокие уровни цитотоксичности на KatoIII.18.2.Luc, чем клетки с 175DX, включая T-клетки с CAR C182003, от C182014 до C182021 и от C182032 до C182034 (проверено с помощью двухфакторного дисперсионного анализа). T-клетки с другими CAR вызывали цитотоксичность на

сопоставимых уровнях по сравнению с таковыми с 175DX.

Цитотоксичность клеток CAR-T к клаудинук клаудину 18.2 также оценивали на клеточных линиях КАТОIII.18.2.Luc, КАТОIII.18.1.Luc и КАТОIII.Luc соответственно, при соотношении Е/Т 5:1. Как показано на фиг. 12, Т-клетки с CAR к клаудину 18.2 согласно изобретению вызывали аналогичные уровни цитотоксичности для клеток КАТОIII. 18.2.Luc по сравнению с клетками с 175DX, но значительно более сильные эффекты цитотоксичности на КАТОIII. 18.1.Luc и КАТОIII.Luc, чем клетки с 175DX. Результаты показали, что CAR согласно изобретению могут быть более чувствительными к клеткам с низким уровнем экспрессии клаудина 18.2 человека. Что еще более важно, цитотоксичность для КАТОIII.Luc была не сильнее, чем для клеток КАТОIII.18.1.Luc, а это позволяет предположить, что такие эффекты цитотоксичности были специфичными для человеческого клаудина 18.2.

#### Последовательности

Некоторые последовательности согласно изобретению приведены ниже, с подчеркнутыми CDR.

##### **ГРУППА 1**

260G9E8-VH (SEQ ID NO: 1)

QADLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFASHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTKYNQKFTGKATLTADTSSSTAYMQITSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGT  
LVTVSA260G9E8-VL (SEQ ID NO: 2)

DIVMTQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLII  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

252F1B10-VH (SEQ ID NO: 3)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQINSLSLSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT  
LVTVSA

252F1B10-VL (SEQ ID NO: 4)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLII  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

257B1G9-VH (SEQ ID NO: 5)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLSLSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT  
LVTVSA

257B1G9-VL (SEQ ID NO: 6)

DIVMTQSPSSLTERAGERVSMSCSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLII  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

265E6G2-VH (SEQ ID NO: 7)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLSLSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGT  
LVTVSA

265E6G2-VL (SEQ ID NO: 8)

DLVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLII  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISNIQAEDLAVYYCQNDYSYPLPFGAGTKLELR

250F4G4-VH (SEQ ID NO: 9)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGRTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYGNFAYWGQGT  
 LTVSA

250F4G4-VL (SEQ ID NO: 10)

DIVMTQSPSSLTEKVGERSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYWYPFTFGAGTKLELK

262C7C10-VH (SEQ ID NO: 11)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTNYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGGNYNQKFKGKATLTADTSSITAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNFAYWGQGT  
 VTVSA

262C7C10-VL (SEQ ID NO: 12)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNCSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQNDYYYPLTFGAGTKLELK

232C5E3-VH (SEQ ID NO: 13)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNIHWIKQTPGKGLEWIGYIYPG  
NGGTNYNQKFKAKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNFAYWGQGT  
 VTVSA

232C5E3-VL (SEQ ID NO: 14)

DIMMTQSPSSLTETAGEKVSMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNGYRFPFTFGAGTKLELK

Гуманизированный 232C5E3-VH1 (SEQ ID NO: 348)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHNIHWVRQAPGQRLEWMGYIYP  
GNGGTNYNQKFKARVTITRDTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYYGNFAYWGQG  
 TLTVSS

Гуманизированный 232C5E3-VH1.1 (SEQ ID NO: 349)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHNIHWVRQAPGQRLEWIGYIYPG  
NGGTNYNQKFKARATITADTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYYGNFAYWGQGT  
 VTVSS

Гуманизированный 232C5E3-VH1.2 (SEQ ID NO: 350)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHNIHWIKQAPGQRLEWMGYIYP  
GNGGTNYNQKFKARVTITADTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYYGNFAYWGQGT  
 LTVSS

Гуманизированный 232C5E3-VH1.3 (SEQ ID NO: 351)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHNIHWVRQAPGQRLEWIGYIYPG  
NGGTNYNQKFKARVTITADTASASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYYGNFAYWGQGT

VTVSS

Гуманизированный 232C5E3-VH1.4 (SEQ ID NO: 352)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSHNIHWIKQAPGQRLEWIGYIYPG  
NGGTNYNQKFKARATITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCARDYYGNSFAYWGQGTL

VTVSS

Гуманизированный 232C5E3-VL1 (SEQ ID NO: 353)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYCQNGYRFPFTFGQGTKLEIK

Гуманизированный 232C5E3-VL1.1 (SEQ ID NO: 354)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYCQNGYRFPFTFGQGTKLEIK

252E7C9-VH (SEQ ID NO: 15)

QTYLQQSGAELVRSGASVKMSCRTSGYSFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGSYYNQKFKGKAILTADTSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYGNSEFVYWGQGT

LTVSA

252E7C9-VL (SEQ ID NO: 16)

DVVMTQSPSSLTEKTGEKVSMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISLQTEDLAIYYCQNNFRYPFTFGAGTKLELK

257G7B9-VH (SEQ ID NO: 17)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNLHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTNYNQKFKGKATLTADTSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYGNSEFAYWGQGT

LTVSA

257G7B9-VL (SEQ ID NO: 18)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSFLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNNYWFPTFGAGTKLELK

241H10A1-VH (SEQ ID NO: 19)

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSFGINWLRQRPEQGLEWIGWIFPG  
DGNSKYNENFKGKATLTDDKSSSTAYMQVTRLTSEDSAVYFCARFYYGNSFANWGQGTL

VTVSA

241H10A1-VL (SEQ ID NO: 20)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WAATRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYFYPFTFGGGTKLELK

273C10E5-VH (SEQ ID NO: 21)

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSFGINWLRQRPEQGLEWIGWIFPG  
DGNSKYNENFKGKATLTDDKSSSTAYMQVTRLTSEDSAVYFCARFYYGNSFANWGQGTL

VTVSA

273C10E5-VL (SEQ ID NO: 22)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WAATRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYFYPFTFGAGTKLELK

240F8G2-VH (SEQ ID NO: 281)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTNYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGGNYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGT

VTVSA

240F8G2 -VL (SEQ ID NO: 282)

DIVVTQSPSSLTVTAGEKVTMNCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQNDYYPLTFGAGTKLELK

234A10F7-VH (SEQ ID NO: 495)

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSFGINWLRQRPEQGLEWIGWIFPG  
DGNSKYNENFKGKATLTDDKSSSTAYMQLTRLTSEDSAVYFCARFYYGNSFAYWGQGT

VTVSA

234A10F7-VL (SEQ ID NO: 496)

DIVMTQSPSSLTVTTGQKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WAATRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYFYPFTFGAGTKLELK

240D6F5-VH (SEQ ID NO: 497)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADPSSSTAYMQINSLTSEDSAVYFCTRDIYYGNSFAYWGQGT

LTVSA

240D6F5-VL (SEQ ID NO: 498)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

242H12D6-VH (SEQ ID NO: 499)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQINSLTSEDSAVYFCTRDIYYGNSFAYWGQGT

LTVSA

242H12D6-VL (SEQ ID NO: 500)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

243B4F2-VH (SEQ ID NO: 501)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNLHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYYGNSFAYWGQGT

LTVSA

243B4F2-VL (SEQ ID NO:502)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

243B4F7-VH (SEQ ID NO:503)

QAYLQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNLHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT

LTVSA

243B4F7-VL (SEQ ID NO:504)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

243F6D2-VH (SEQ ID NO:505)

QAYLQSGAELVRSGASVKMSCRASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT

LTVSA

243F6D2-VL (SEQ ID NO:506)

DVVMTQSPSSLTEKTGEKVSMSCKKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQTEDLAVYYCQNNYRYPFTFGAGTKLELK

250F4G1-VH (SEQ ID NO:507)

QAYLQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGRTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT

LTVSA

250F4G1-VL (SEQ ID NO:508)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYWYPFTFGAGTKLELK

257F1E11-VH (SEQ ID NO:509)

QAYLQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNIHWVKQTPRQGLEWIGYIYPG  
NGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT

VTVSA

257F1E11-VL (SEQ ID NO:510)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQNDYWYPFTFGAGTKLELK

257G7F7-VH (SEQ ID NO:511)

QAYLQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNLHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT

LTVTSA

257G7F7-VL (SEQ ID NO:512)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

260F8A6-VH (SEQ ID NO:513)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCRASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTYYNQKFKGKATLTADTSSNTAYMQINSLTSEDSAVYFCVRDYYGNSFVYWGQG

TLTVTSA

260F8A6-VL (SEQ ID NO:514)

DVVMTQSPSSLTEKTGEKVSMSCKKSSQSLLNSGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFLTISSLQTEDLAVYYCQNNYMYPFTFGAGTKLELK

268D7H9-VH (SEQ ID NO:515)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCASGYTFTNYNNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGGNYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGL

VTVSA

268D7H9-VL (SEQ ID NO:516)

DIAMTQSPSSLVTAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAIYYCQNDYYYPLTFGAGTTLELK

271B1B6-VH (SEQ ID NO:517)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCASGYTFTNYNNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGGNYYNQKFKGKATLTADTSSITAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGL

VTVSA

271B1B6-VL (SEQ ID NO:518)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAIYYCQNDYYYPLTFGAGTKLELK

275H9A2-VH (SEQ ID NO:519)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCRASGYSFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGSYYNQKFKGKAILTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT

LTVTSA

275H9A2-VL (SEQ ID NO:520)

DVVMTQSPSSLTEKTGEKVSMSCKKSSQSLLNSGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSLQTEDLAVYYCQNNFRYPFTFGAGTKLELK

***GPVIII A 2***

185F2G12-VH (SEQ ID NO: 23)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCASGYTFTSYNMHWVRQTPGQGLEWIGYIYP

GNGGTNYSQKFKGKASLTADTSSTTAYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVT  
VSA

185F2G12-VL (SEQ ID NO: 24)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTLSCKSSQSLFNTGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLIF  
RASTRESGVPDRFTGSGFGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDFSYPLTFGAGTKLELK

194D3B2-VH (SEQ ID NO: 25)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYPFTSYNMHVWKQTPGQGLEWVGYIY  
GNGGTNYNQKFRDKATLTADTSSSTAYMQISRLTSDSAVYFCCLTGRGFAYWGQGLVT  
VSA

194D3B2-VL (SEQ ID NO: 26)

DIVMTQSPSSLIVTPGERVTMSCKSSQLLNSGNQKNYLWYQQKPGQPPKLLI  
Y  
RASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGIGTKLELK

207F8G5-VH (SEQ ID NO: 27)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGFTFTSYNIHVWKQTPGQGLEWIGYIS  
P  
NGGSNYNLKFKDKATLSATSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVT  
VSA

A

207F8G5-VL (SEQ ID NO: 28)

DIVMTQSPSSLVTPGEKVTMSKSSQSLFNSGNQKNYLIWYQQKPGQPPKLLI  
Y  
RASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQAEDLAIYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

Гуманизированный 207F8G5-VH1 (SEQ ID NO: 337)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHVWRQAPGQGLEWMGYISP  
GNGGSNYNLKFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGRGFAYWGQGLV  
TVSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.1 (SEQ ID NO: 338)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHVWKQAPGQGLEWMGYISP  
GNGGSNYNLKFKDRVTMTSDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLV  
TVSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.2 (SEQ ID NO: 339)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHVWKQAPGQGLEWIGYIS  
P  
NGGSNYNLKFKDRATMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLV  
TVSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.3 (SEQ ID NO: 340)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHVWRQAPGQGLEWIGYIS  
P  
NGGSNYNLKFKDRATMTSDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLV  
TVSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.4 (SEQ ID NO: 341)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHWVKQAPGQGLEWIGYISPG  
NGGSNYNLKFKDRATMTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLTVT  
 SS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.5 (SEQ ID NO: 342)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHWVKQAPGQGLEWMGYISP  
GNGGSNYNLKFKDRVTLTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLTVT  
 VSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.6 (SEQ ID NO: 343)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHWVKQAPGQGLEWIGYISPG  
NGGSNYNLKFKDRATMTSDTSSSTAYMELSRRLSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLTVT  
 SS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.7 (SEQ ID NO: 344)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYNIHWVKQAPGQGLEWMGYISP  
GNGGSNYNLKFKDRVTLTSDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCATGRGFAYWGQGLTVT  
 VSS

Гуманизированный 207F8G5-VH1.8 (SEQ ID NO: 345)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGFTFTSYNIHWVKQAPGQGLEWIGYISPG  
NGGSNYNLKFKDRATLTSSTAYMELSRRLSDDTAVYFCATGRGFAYWGQGLTVT  
 SS

Гуманизированный 207F8G5-VL1 (SEQ ID NO: 346)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFNSGNQKNYLIWYQQKPGQPPKLLIYR  
ASTRDSGVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGGGKLEIK

Гуманизированный 207F8G5-VL1.1 (SEQ ID NO: 347)

DIVMTQSPDSLAVSPGERATMSCKSSQSLFNSGNQKNYLIWYQQKPGQPPKLLIY  
RASTRDSGVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPLTFGGGKLEIK

222B6G5-VH (SEQ ID NO: 29)

QTYLQQSGAELVRSASVKMSCKASGYTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPG  
NGGTYYNLKFKDKATLTTATSSSTAYMQISLTSSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLTVTVS  
 A

222B6G5-VL (SEQ ID NO: 30)

DIVMTQSPSSLVTPGEKVTMSCKSSQSLFNSGNQKNYLIWYQQKPGQPPKLLIY  
RASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

182D10F1-VH (SEQ ID NO: 31)

QAYLQQSGAELVRSASVKMSCKASGYTFSSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP

GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCLTGRGFTYWGQGLVT  
VSA

182D10F1-VL (SEQ ID NO: 32)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMNCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
RASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGVGKLELK

234B9D4-VH (SEQ ID NO: 33)

EIQLQQSGPDLMKPGSSVKISCTASGYSFTSYIHWVKQSHGKLEWIGYIDPFNG  
GTRYNQKFEFGKAALTVDKSSTAYMHLTSLTSDDSAVYYCASLRFFTYWGQGLVTVSA

234B9D4-VL (SEQ ID NO: 34)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMTCKSSQSLNLSGNQENYLTWYQKPGQPPKLLIS  
RASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

253E4F7-VH (SEQ ID NO: 35)

EIQLQQSGPELMKPGASVKMSCKASGYSFTSYIHWVKQSHGKSLEWIGYIDPFN  
GGTRYNQKFEFGKATLTVDKSSTAYMHLSSLTSEDSTVYYCASLRFLAYWGQGLVTVSA

A

253E4F7-VL (SEQ ID NO: 36)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMTCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKVLIS  
RASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

198F10B8-VH (SEQ ID NO: 263)

QAYLQQSGAELVRSGASVRMSCKASGYTFSSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKDKATLTADTSSSTAFIQISSLTSEDSAVYFCLTGRGFAYWGQGLVTVSA

A

198F10B8-VL (SEQ ID NO: 264)

DIVMTQSPSSLVTAGERVTMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
RASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGVGKLELK

213B10A4-VH (SEQ ID NO: 265)

QAYVQQSGAELVRSGASVKMSCRASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVT

VSA

213B10A4-VL (SEQ ID NO: 266)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
RASTRESGVPDRFTGSGFGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

***ГРVIII 3***

370E2B12C3-VH (SEQ ID NO: 37)

QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTYGVHWVRQPPGKLEWLGVIWAGG

STNYNSALMSRVSINKDNSKSQVFIKMNSLQADDTALYYCARAAYYGNGLDYWGQGT  
LTVSS

370E2B12C3-VL (SEQ ID NO: 38)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQTLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTGESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNAYFYPTFGGGTKLEIK

Гуманизированный 370E2B12C3-VH1 (SEQ ID NO: 372)  
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWAGGSTNYN  
SALMSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAAYYGNGLDYWGQGTMTVSS

Гуманизированный 370E2B12C3-VH2 (SEQ ID NO: 373)  
EVQLVESGGGLIQPGSLRLSCAASGFSLTYYGVHWVRQAPGKGLEWVSVIWAGGSTN  
YNSALMSRFTISRDNKNTLYIQMNSLR AEDTAVYYCARAAYYGNGLDYWGQGTI.VTV  
SS

Гуманизированный 370E2B12C3-VH3 (SEQ ID NO: 374)  
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTYYGVHWVRQAPGKGLEWVAVIWAGGSTN  
YNSALMSRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARAAYYGNGLDYWGQGTMTV  
VSS

Гуманизированный 370E2B12C3-VL1 (SEQ ID NO: 375)  
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTG  
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNAYFYPTFGGGTKLEIK

Гуманизированный 370E2B12C3-VL2 (SEQ ID NO: 376)  
DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCKSSQTLNLSGNQKNYLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTG  
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQNAYFYPTFGGGTKVEIK

Гуманизированный 370E2B12C3-VL3 (SEQ ID NO: 377)  
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQTLNLSGNQKNYLTWFQQRPGQSPRRLIYWASTG  
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQNAYFYPTFGGGTKVEIK

237D2A4-VH (SEQ ID NO: 39)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTSYGVS WVRQPPGKGLEWLGVIWGDG  
STNYHSTLISRLRISKDKSKSQVFLKLSLQTDATYYCAKAGRGNALDYWGQGTSVT  
VSS

237D2A4-VL (SEQ ID NO: 40)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSFPLTFGAGTKLELK

Гуманизированный 237D2A4-VH1 (SEQ ID NO: 355)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS WIRQPPGKGLEWIGVIWGDGS

TNYHSTLISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAGRGNALDYWGQGLTVTV  
SS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.1 (SEQ ID NO: 356)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WIR~~QPPGKGLEWIGVIWGDGS

TNYHSTLISRVTISKDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTVTV  
SS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.2 (SEQ ID NO: 357)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WIR~~QPPGKGLEWIGVIWGDGS

TNYHSTLISRVTISKDTSKNQVFLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTVTV  
SS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.3 (SEQ ID NO: 358)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WIR~~QPPGKGLEWIGVIWGDGS

TNYHSTLISRVTISKDTSKSQVFLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTVTV  
SS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.4 (SEQ ID NO: 359)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WVR~~QPPGKGLEWIGVIWGDG

STNYHSTLISRVTISKDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTVT  
VSS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.5 (SEQ ID NO: 360)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WVR~~QPPGKGLEWLGVWIGD

GSTNYHSTLISRILTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTV  
TVSS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.6 (SEQ ID NO: 361)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WVR~~QPPGKGLEWLGVWIGD

GSTNYHSTLISRILTISKDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTVT  
VSS

Гуманизированный 237D2A4-VH1.7 (SEQ ID NO: 362)

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVS~~WVR~~QPPGKGLEWLGVWIGD

GSTNYHSTLISRILTISKDTSKSQVFLKLSSVTAADTAVYYCAKAGRGNALDYWGQGLTV  
TVSS

Гуманизированный 237D2A4-VL1 (SEQ ID NO: 363)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLN~~SGNQKNYLTWY~~QQKPGQPPKLLIY

WASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGGGKLEIK

Гуманизированный 237D2A4-VL1.1 (SEQ ID NO: 364)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATMSCKSSQSLN~~SGNQKNYLTWY~~QQKPGQPPKLLIY

WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSFPLTFGGGKLEIK

203A6C9-VH (SEQ ID NO: 41)

QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTRYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG  
GNTDYNAAFISRLNIRKDNSKSQVFFKMNSLKPNDTAIYYCARAAAYFGNSFDYWGQGT  
LTVSS

203A6C9-VL (SEQ ID NO: 42)

DIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTKLELK

201F4H6-VH (SEQ ID NO: 43)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTSYGVSWVRQPPGKGLECLGVIWAGG  
NTNYNSALMSRLSISKDKSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARVYYGNAMDYWGQGT  
SVTVSS

201F4H6-VL (SEQ ID NO: 44)

DIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKSYLTWYQQRPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQNVYFFPFTFGSGTKLETK

200A4H8-VH (SEQ ID NO: 521)

QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTRYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG  
GNTDYNAAFISRLNIRKDNSKSQVFFKMNSLKPNDTAIYYCARAAAYFGNSFDYWGQGT  
LTVSS

200A4H8-VL (SEQ ID NO: 522)

DIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTKLELK

203A6D5-VH (SEQ ID NO: 523)

QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTRYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG  
GNTDYNAAFISRLNIRKDNSKSQVFFKMNSLKPNDTAIYYCARAAAYFGNSFDYWGQGT  
LTVSS

203A6D5-VL (SEQ ID NO: 524)

DIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTKLELK

248G8E8-VH (SEQ ID NO: 525)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDG  
STNYHSTLISRLRISKDKSKSQVFLKLSLQTDDTATYYCAKAGRGNALDYWGQGTSVT  
VSS

248G8E8-VL (SEQ ID NO: 526)

DIVLTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY

WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTTISSVQAEDLAVYYCQNDYSFPLTFGAGTKLELK

*ГРVIIIA 4*

429H6C5-VH (SEQ ID NO: 47)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKELEWVAYISSG  
STIYYAHTVKGRFTISRDNPKNTLFLRMTSLGSEDTAMYYCVRFYGNSFVNWGQGLV  
 TVSA

429H6C5-VL (SEQ ID NO: 48)

DIVMTQSPSSLTATAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLIY  
WASTRESGVPDRFAGSGSGTDFLTTISSVQAEDLAVYYCQNAIYPLTFGAGTRLELK

407D8G1-VH (SEQ ID NO: 49)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYGNSFDHWGQGLV  
 TVSS

407D8G1-VL (SEQ ID NO: 50)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

419B5G9-VH (SEQ ID NO: 51)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSTFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
STTIFYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSVRSEDTAMYYCARFYGNSFAYWGPGLV  
 TVVST

419B5G9-VL (SEQ ID NO: 52)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTTISSVQAEDLAVYYCQNAYSYPLTFGAGTKLELK

393C2C5-VH (SEQ ID NO: 53)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCATFYGNSFAYWGPGLV  
 TVSA

393C2C5-VL (SEQ ID NO: 54)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQTLNLSGNQKNYLTWYQQKSGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTTISSVQAEDLAVYYCQNAYSYPVTFGSGTKVELK

412B6E4-VH (SEQ ID NO: 55)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSFGVHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
STIYYAHSVKGRTISRDNPKNTLFLQMTSLGSEDTATYYCARFYGNSFAYWGPGLV  
 TVSA

412B6E4-VL (SEQ ID NO: 56)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAITYPLTFGAGTRLELK

Гуманизированный 412B6E4-VH1 (SEQ ID NO: 383)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFGVHWVRQAPGKGLEWVSYISSGS  
STIYYAHSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFYYGNSFAYWGQGLV  
 TVSS

Гуманизированный 412B6E4-VH1.1 (SEQ ID NO: 384)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSFGVHWVRQAPGKGLEWVAYISSGS  
STIYYAHSVKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARFYYGNSFAYWGQGLV  
 TVSS

Гуманизированный 412B6E4-VH1.2 (SEQ ID NO: 385)

EVQLVESGGGLVQPGGSRRLSCAASGFTFSFGVHWVRQAPGKGLEWVSYISSG  
SSTIYYAHSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARFYYGNSFAYWGQGLV  
 TVSS

Гуманизированный 412B6E4-VL1 (SEQ ID NO: 386)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNAITYPLTFGQGTKLEIK

Гуманизированный 412B6E4-VL1.1 (SEQ ID NO: 387)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLI  
YWASTRESGVPDRFSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNAITYPLTFGQGTKLEIK

414A5F7-VH (SEQ ID NO: 57)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYFCARIYYGNSFAYWGQGLV  
 TVSA

414A5F7-VL (SEQ ID NO: 58)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVAMSCSSQTLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLL  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAIYYPLTFGSGTKLELK

418D2F9-VH (SEQ ID NO: 59)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYINTG  
SSTIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARIYYGNSFVYWGQGLV  
 TVSA

418D2F9-VL (SEQ ID NO: 60)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

410H6H3-VH (SEQ ID NO: 61)

DVLLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSSGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SNTIYYADTLKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARIYYGNSFVYWGQGTL  
 VTVSA

410H6H3-VL (SEQ ID NO: 62)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLIY  
WASTRESGVPDRFRGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYYYPLTFGTGTKLALK

Гуманизированный 410H6H3-VH1 (SEQ ID NO: 378)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSG  
SNTIYYADTLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYYGNSFVYWGQGT  
 VTVSS

Гуманизированный 410H6H3-VH1.1 (SEQ ID NO: 379)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSG  
SNTIYYADTLKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARIYYGNSFVYWGQGT  
 VTVSS

Гуманизированный 410H6H3-VH1.2 (SEQ ID NO: 380)

EVQLVESGGGLVQPGGSRRLSCAASGFTFSSSGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSG  
SNTIYYADTLKGRFTISRDNAKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARIYYGNSFVYWGQGT  
 VTVSS

Гуманизированный 410H6H3-VL1 (SEQ ID NO: 381)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNNYYYPLTFGQGTKLEIK

Гуманизированный 410H6H3-VL1.1 (SEQ ID NO: 382)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKMLI  
YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNNYYYPLTFGQGTKLEIK

391F1G2-VH (SEQ ID NO:527)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARIYYGNSFAYWGQGTLV  
 TVSA

391F1G2-VL (SEQ ID NO:528)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVAMSCSQTLLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLL  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAYYYPLTFGSGTKLELK

406F11G8-VH (SEQ ID NO:529)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNSKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARIYYGNSFAYWGQGT  
 TVSA

406F11G8-VL (SEQ ID NO:530)

DIVMTQSPSSLTVTAGEK VAMSC KSSQTLNSGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNAAYYYPLTFGSGTKLELK

410A9A9-VH (SEQ ID NO:531)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSED TAMYFCATFYYGNSFAYWGQGTLV  
TVSA

410A9A9-VL (SEQ ID NO:532)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQTLN SGNQKNYLTYWYQQKSGQPPKLLIY  
WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNAYSYPVTFGSGTKVELK

410D9G2-VH (SEQ ID NO:533)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSED TAMYFCARFYYGNSFDHWGQGTLV  
TVSS

410D9G2-VL (SEQ ID NO:534)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLN SGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

416F12F3-VH (SEQ ID NO:535)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSTIYYAHSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLGSED TAMYFCARFYYGNSFAYWGQGTLV  
VTVSA

416F12F3-VL (SEQ ID NO:536)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTLSCKSSQSLN SGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKMLIY  
WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNAITYPLTFGAGTRLELK

420H3H9-VH (SEQ ID NO:537)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSTIYYAHSVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLGSED TAMYFCARFYYGNSFAYWGQGTLV  
VTVSA

420H3H9-VL (SEQ ID NO:538)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTLSCKSSQSLN SGNQKNYLTYWYQQKPGQPPKMLIY  
WASTRESGVDPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLADYYCQNAITYPLTFGAGTRLELK

411G12G1-VH (SEQ ID NO:539)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQAPEKGLEWVAYISSG  
SRPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSED TAMYFCARFYYGNSFDHWGQGTLV  
VTVSA

411G12G1-VL (SEQ ID NO:540)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSFPLTFGAGTKLELK

429G4E9-VH (SEQ ID NO:541)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCATFYYGNSFAYWGQGLV  
TVSA

429G4E9-VL (SEQ ID NO:542)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQTLLNSGNQKNYLTWYQQKSGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNAYSYPVTFGSGTKVELK

391H11H3-VH (SEQ ID NO:543)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSS

391H11H3-VL (SEQ ID NO:544)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

395B3C11-VH (SEQ ID NO:545)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSS

395B3C11-VL (SEQ ID NO:546)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

406E1H7-VH (SEQ ID NO:547)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSS

406E1H7-VL (SEQ ID NO:548)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

414H6G2-VH (SEQ ID NO:549)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTAEKGLEWVAYISSG  
SRPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

414H6G2-VL (SEQ ID NO:550)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

420G10G3-VH (SEQ ID NO:551)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTAEKGLEWVAYISSG  
SRPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGT  
LTVSA

420G10G3-VL (SEQ ID NO:552)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

422E8F9-VH (SEQ ID NO:553)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGT  
LTVSS

422E8F9-VL (SEQ ID NO:554)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

422F4B6-VII (SEQ ID NO:555)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFSFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFIISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARIYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

422F4B6-VL (SEQ ID NO:556)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQTLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAYSFPLTFGSGTKLELK

425B3D5-VH (SEQ ID NO:557)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGT  
LTVSS

425B3D5-VL (SEQ ID NO:558)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

425C6D3-VH (SEQ ID NO:559)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGT  
LTVSS

425C6D3-VL (SEQ ID NO:560)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

426H6E11-VH (SEQ ID NO:561)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMFYFCARFYYGNSFDHWGQGTLV  
TVSS

426H6E11-VL (SEQ ID NO:562)

DIVMTQFPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQTLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTNLELK

*ДРУГИЕ*

246B5F2-VH (SEQ ID NO: 45)

EVMLVESGGGLMKPGGSLKLSAASEFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVATISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMSLRSSEDTAMYYCAGLGRGNAMEYWGQG  
TSVTVSS

246B5F2-VL (SEQ ID NO: 46)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTLSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFILTINSVQAEDLAVYYCQNAYSYPFTFGSGTKLEIK

Гуманизированный 246B5F2-VH1 (SEQ ID NO: 365)

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASEFTFSNYAMSWVRQAPGKLEWVSTISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGRGNAMEYWGQGT  
LVTVSS

Гуманизированный 246B5F2-VH1.1 (SEQ ID NO: 366)

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASEFTFSNYAMSWVRQAPGKLEWVATISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGLGRGNAMEYWGQGT  
LVTVSS

Гуманизированный 246B5F2-VH1.2 (SEQ ID NO: 367)

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASEFTFSNYAMSWVRQAPGKLEWVATISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGLGRGNAMEYWGQG  
TLVTVSS

Гуманизированный 246B5F2-VH1.3 (SEQ ID NO: 368)

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASEFTFSNYAMSWVRQAPGKLEWVATISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGLGRGNAMEYWGQG  
TLVTVSS

Гуманизированный 246B5F2-VH1.4 (SEQ ID NO: 369)

EVMLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASEFTFSNYAMSWVRQAPGKRLEWVATISSG  
RSSTYYPDSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGLGRGNAMEYWGQG  
 TLVTVSS

Гуманизированный 246B5F2-VL1 (SEQ ID NO: 370)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQNAISYPPTFGGGTKLEIK

Гуманизированный 246B5F2-VL1.1 (SEQ ID NO: 371)

DIVMTQSPDSLAVSLGERATISCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQNAISYPPTFGGGTKLEIK

418G6A5-VH (SEQ ID NO: 63)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCVASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPMYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYFCARIYYGNSFAYWGQGT  
 LTVSA

418G6A5-VL (SEQ ID NO: 64)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAISYPLTFGAGTKLELK

417A6F11-VH (SEQ ID NO: 65)

EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSIIGKNLEWIGLINPY  
NGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSSEDSAVYYCARGDYWGQGTTLTVSS

417A6F11-VL (SEQ ID NO: 66)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPTFGAGTKLELK

59B6C4-VH (SEQ ID NO: 67)

EVQLQQSGTVLARPGTSVKMSCKASGYRFTSSWMHWVKQRPQGGLWIGANY  
PGKSDTTYTQKFKGKARLTAVTSASTAYMELSSLTNEEDSAVYYCARGAYYGNAMDYWG  
 QGTSVTVSS

59B6C4-VL (SEQ ID NO: 68)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYSCQNAISYPPTFGAGTKLELK

28C5B1-VH (SEQ ID NO: 251)

QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVKQRPQGHGLEWIGEILPG  
SGSTNYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYGGLRRYFDYWGQGT  
 TLTVSS

28C5B1-VL (SEQ ID NO: 252)

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRY

TGVPDRFTGSGSGTDFTFITISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPRTFGGGTKLEIK

35E8D2-VH (SEQ ID NO: 253)

QIQLVQSGPELKKPGETVRISCKASGYTFTTAGMQWVQKMPGKGLKWIGWINTH  
SRVPNFAEDFKGRFAFSLETSARIAYLQISNIKNEDMATYFCARLGKGNMDFWGGQTSV  
TVSS

35E8D2-VL (SEQ ID NO: 254)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSETDFTLTISLQAEDLAVYYCQNSYSFPLTFGGGTNLEIK

61H12G10-VH (SEQ ID NO: 255)

QVQLKESGPGVLVAPSQSLITCTVSGFSLTDYGVSWIRQPPGKGLEWLGVIWGGG  
STYYNSALKSRLIISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAIYYCAKHHYGNACDYWGQGTTLT  
VSS

61H12G10-VL (SEQ ID NO: 256)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGNLKNYLTWYQQKPGQPPKLLIC  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK

69D5C1-VH (SEQ ID NO: 257)

EVKLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFRDYGMWVRQAPGKGPWEWTFISNL  
AYSIIYADTVTGRFTISTENAKNTLYLEMSSLRSEDAMYYCAVIYYGNSFAYWGQGTLV  
TV

69D5C1-VL (SEQ ID NO: 258)

DIVLTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNLKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQAEDLAIYYCQNGYSYPFTFGSGTKLEIK

181C7B2-VH (SEQ ID NO: 259)

QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTYYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRG  
GNTDYNAAFISRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQPNDETAIYYCARAAYYGNCFDYWGQGT  
TLTVSS

181C7B2-VL (SEQ ID NO: 260)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTKLELK

196A12B10-VH (SEQ ID NO: 261)

QIQWVQSGPELKKPRETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINS  
ETGEATYADDFRGRFALSLETSATTAFLQINSLKNEDTGTYFCARFYYGNSFASWGQGT  
LTVSS

196A12B10-VL (SEQ ID NO: 262)

DIVMTQFPSSLTVTAGEKVTMTCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPLPPKLLIY

WASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYFPLTFGAGTKLELK

232D7C8-VH (SEQ ID NO: 267)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYFGNSFAYWGQGT  
LTVSA

232D7C8-VL (SEQ ID NO: 268)

DILMTQSPSSLTATAGEKVSMSCKSSQSLFNSGNQRNYLTWYQQRPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

233D5E5-VH (SEQ ID NO: 269)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPRQGLEWIGYIYP  
GNGDTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

233D5E5-VL (SEQ ID NO: 270)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAVYWPFTFGAGTKLELK

232F1E4-VH (SEQ ID NO: 271)

QVQLKESGPGLVAPSQLSITCTVSGFALTTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDG  
STHYHSALISRLSIRKDNSKSQVFLKLNLSLQTTDDATYYCAKPGRGNAMDYWGQTSVT  
VSS

232F1E4-VL (SEQ ID NO: 272)

DIVMSQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQSPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSMQAEDLAVYYCQNDYIYPLTFGAGTMLELK

231H4G11-VH (SEQ ID NO: 273)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPG  
NGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

231H4G11-VL (SEQ ID NO: 274)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGSQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPTFGAGTKLELK

226A4B5-VH (SEQ ID NO: 275)

QAYLQQSGAELVRSGASVRMSCKASGFTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
SGGSNYNQKFMGKATLTADTSSSTVYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGT  
LTVSA

226A4B5-VL (SEQ ID NO: 276)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY

RASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGTGKLELK

235A10C9-VH (SEQ ID NO: 277)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFASHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNSGTKYNQKFTGKATLTADTSSSTAYMQITSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

235A10C9-VL (SEQ ID NO: 278)

DIVMTQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQADDLAVYYCQNDYMFPTFGAGTKLELK

239H12G9-VH (SEQ ID NO: 279)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGAPNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT  
LTVSA

239H12G9-VL (SEQ ID NO: 280)

DIVMTQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

248E6A7-VH (SEQ ID NO: 283)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCRASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGNTYYNQKFKVKATLTADTSSNTAYMQINSLTSEDSAVYFCVRDYGNSFVYWGQG  
TLTVSA

248E6A7-VL (SEQ ID NO: 284)

DVVMTQSPSSLTEKTGEKV TMTCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSLQTEDLAVYYCQNNYMYPTFGAGTKLELK

254A8D5-VH (SEQ ID NO: 285)

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSSYTVSWVRQTPEKRLEWVATSIVGS  
TYTYFPDSVKGRFTISRDFAKNTLFLQMSSLRSED TAMYYCSRLGRGNAMDYWGQGTS  
VSVSS

254A8D5-VL (SEQ ID NO: 286)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTLNCRSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQADDLAVYYCQNGYSYPFTFGSGTKLEIK

259C6F4 -VH (SEQ ID NO: 287)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFSSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGDTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT  
LTVSA

259C6F4-VL (SEQ ID NO: 288)

DIVMIQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI

WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNA YRFPFTFGAGTKLELK

280F3B6-VH (SEQ ID NO: 289)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

280F3B6-VL (SEQ ID NO: 290)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYWYPFTFGAGTKLELK

59B6C9E8-VH (SEQ ID NO:563)

EVQLQQSGTVLARPGTSVKMSCKASGYRFTSSW~~M~~H~~W~~VKQRPQGLEWIGANY  
PGKSDTTYTQKFKGKARLTAVTSASTAYMELSSLTNEDSAVYYCARGAYYGNAMDYWG  
QGTSVTVSS

59B6C9E8-VL (SEQ ID NO:564)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYSCQNASYPPFTFGAGTKLELK

186F7E10-VH (SEQ ID NO:565)

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASRFTLNSYAMS~~W~~IRQTPEKKLEWVATITSGV  
SIITYYFDSVKGRFTISRDTAKNTLNLQMNSLRSEDTAVYYCARLYYGNSLDYWGQGTS  
VTVSS

186F7E10-VL (SEQ ID NO:566)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTVSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQSEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTTLELK

186G12H3-VH (SEQ ID NO:567)

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASRFTLSSYAMS~~W~~V~~R~~QTPEKRLEWVATISSG  
GSYTYFDSVKGRFTISRDTAKNTLNLQMSSLRSEDTAMYYCARLYYGNALDYWGQGT  
SVTVSS

186G12H3-VL (SEQ ID NO:568)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTVSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTTLELK

194A2F7-VH (SEQ ID NO:569)

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYL~~I~~H~~W~~VKQAPGKGLKWMGWINTE  
TGEPTYADDFKGRFALSLETSASTACLQINNLK~~N~~EDTATYFCARIYYGNSFDYWGQGTTL  
TVSS

194A2F7-VL (SEQ ID NO:570)

DIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMTCKSSQNLNLSGNQKSYLTWYQQKPGQPPKLLIY

WASTRETGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAAYRFPFTFGAGTRLELK

217D9G2-VH (SEQ ID NO:571)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGFTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPG  
NGGSNYNLNFKDKATLTAATSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVTVS

A

217D9G2-VL (SEQ ID NO:572)

DIVMTQSPSSLTVTPGEKVTMSCRSSQSLFNSGNQKNYLIWYQQKPGQPPKLLIY  
RASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

219F9B8-VH (SEQ ID NO:573)

QAYLQQSGAELVRSGASVRMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGHTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVT

VSA

219F9B8-VL (SEQ ID NO:574)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
RASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGVGKLELK

231C11E9-VH (SEQ ID NO:575)

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFN~~NY~~VMCWVRQTPEKRLEWVATISSG  
NFYTYYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLRSED~~TAI~~YCASLGRGNALDNWGQGT

VTVSS

231C11E9-VL (SEQ ID NO:576)

DIVMTQSPASLVTAKEKVTMSCRSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK

234C9G5-VH (SEQ ID NO:577)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYAFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYISP  
GNGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQIGSLTSEDSAVYFC~~TRD~~YYGNSFAYWGQGT

LTVSA

234C9G5-VL (SEQ ID NO:578)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

234E1F12-VH (SEQ ID NO:579)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPRQGLEWIGYIYP  
GNGDTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFC~~TRD~~YYGNSFAYWGQGT

LTVSA

234E1F12-VL (SEQ ID NO:580)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY

WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAYWYPFTFGAGTKLELK

240A8E7-VH (SEQ ID NO:581)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTNYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGDNYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

240A8E7-VL (SEQ ID NO:582)

DVVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNCSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKMLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYCQNDYYPFTFGAGTKLELK

242F5H2-VH (SEQ ID NO:583)

EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAASGFTFSSYTVSWVRQTPEKRLEWVATSIVGS  
TYTYFPDSVKGRFTISRDFAKNTLFLQMSLRS EDTAMYYCSRLGRGNAMDYWGQGTS  
VSVSS

242F5H2-VL (SEQ ID NO:584)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTLNCRSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNGYSYPFTFGSGTKLEIK

244A1B8-VH (SEQ ID NO:585)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGAPNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT  
LTVSA

244A1B8-VL (SEQ ID NO:586)

DIVMTQSPSSLTEKAGEKVSMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRYPFTFGAGTKLELK

252C10F6-VH (SEQ ID NO:587)

QVHLKQSGRGLVQPSQSLITCTVSGFSLPNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWSG  
GNTDYNTVFKARLSITKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNLYGNYDYAMDYWG  
QGTSVTVSS

252C10F6-VL (SEQ ID NO:588)

DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSISDYLHWYQKSHESPRLLIKYASQSISG  
IPSRFSGSGSGSEFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHSFPFTFGSGTKLEIK

256C3D3-VH (SEQ ID NO:589)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYAFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYISP  
GNGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQIGSLTSEDSAVYFC TRDYYGNSFAYWGQGT  
LTVSA

256C3D3-VL (SEQ ID NO:590)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVMSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY

WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

258D11C4-VH (SEQ ID NO:591)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFSSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYP  
GNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYGNFAYWGQGT  
LVTVSA

258D11C4-VL (SEQ ID NO:592)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYWFPFTFGAGTKLELK

259B4D4-VH (SEQ ID NO:593)

EIQLQQSGPELMKPGASVRISCKASGYSFTSYMHWMKQSHVKSLEWIGYIDPF  
NGNTRYNQKFKDKATLTVDKSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCASLRFFAYWGQGT  
LTVSA

259B4D4-VL (SEQ ID NO:594)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCNSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASSRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQAEDLAVYYCQNDYSFPLTFGAGTRLELK

259C6F7-VH (SEQ ID NO:595)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFSSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGDTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGT  
LTVSA

259C6F7-VL (SEQ ID NO:596)

DIVMIQSPSSLTEKAGEKVSMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNAIRFPFTFGAGTKLELK

262H9H6-VH (SEQ ID NO:597)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYISP  
GNGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDIYGNFAYWGQGT  
LVTVSA

262H9H6-VL (SEQ ID NO:598)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPFTFGAGTKLELK

263E9F3-VH (SEQ ID NO:599)

EIQVQQSGPELMKPGASVKISCRSSGYSFTSYIHWVKQSRGKSLEWIGYIDPFSG  
GTRYNQKFEKGKATLTVDKSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCASLRFFAYWGQGT  
LTVSA

263E9F3-VL (SEQ ID NO: 600)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMTCKSSQSLNLSGNQENYLTWYQQKPGQPPELLIS  
RASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

266B11F7-VH (SEQ ID NO: 601)

QVQMKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTTYGVTWVRQPPGKGLEWLGVIWGD  
GSTNYHSALTSRLRISKDKSKSQVFLKLNSSLQTTDDTATYYCAKPGRGNALDYGQGT  
SV  
TVSS

266B11F7-VL (SEQ ID NO: 602)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLV  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTVSSVQAEDLAVYYCQNDYIFPLTFGAGTKLELK

267B2C5-VH (SEQ ID NO: 603)

QVQLKESGPGLVAPSQSLAITCTVSGFSLTTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGD  
GSTHYHSALISRLSIRKDNSKSKSQVFLKVNSSLQTTDDTATYYCGKPGRGNAMDYGQGT  
SV  
TVSS

267B2C5-VL (SEQ ID NO: 604)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMCKKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQSPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYIYPLTFGGTTLELK

267H5F12-VH (SEQ ID NO: 605)

QAYLQQSGAELVRSGASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYISP  
NGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFTYWGQGT  
SV  
LTVSA

267H5F12-VL (SEQ ID NO: 606)

DIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKKSSQSFLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYWFPTFGAGTKLELK

273F3D4-VH (SEQ ID NO: 607)

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFALTTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDG  
STHYHSALISRLSIRKDNSKSKSQVFLKLNSSLQTTDDTATYYCAKPGRGNAMDYGQGT  
SV  
VSS

273F3D4-VL (SEQ ID NO: 608)

DIVMSQSPSSLVTAGEKVTMCKKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQSPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSMQAEDLAVYYCQNDYIYPLTFGAGTMLELK

275B2G2-VH (SEQ ID NO: 609)

EVMLVESGGGLVKPGSLKLSAASGFTFRDYTMSWVRQTPEKRLEWVATSIIG  
GTYTYPDSVKGRFTISRDNVKNLTLYLQMSLSRSEDTAMYYCSRLGRGNAMDYGQGT  
SV  
TSVTVSS

275B2G2-VL (SEQ ID NO: 610)

DIVMTQSPSSLVTAGEKVTMCKKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK

277F1F8-VH (SEQ ID NO: 611)

QAYLQQSGPELVRSVASVKMSCKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYINP  
GNGGNNYNQKFKGKATLTADTSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAFWGQGT  
LTVSA

277F1F8-VL (SEQ ID NO: 612)

DIVMTQSPSSLTETAGEKVSMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQNDYRFPFTFGAGTKLELK

286C7F11-VH (SEQ ID NO: 613)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTDYGVSWIRQPPGKGLEWLGVWNRG  
NTYYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAMYYCAKHDFLRFLDYWGQGTTL  
TVSS

286C7F11-VL (SEQ ID NO: 614)

DVVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKILY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFSLTITSVQAEDLAVYYCLNDYYYPLTFGAGTKLELK

292D9C7-VH (SEQ ID NO: 615)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTDYGVSWIRQPPGKGLEWLGVWGGG  
NAYYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLRTDDTAMYYCAKNGLLRFLDYWGQGSTL  
TVSS

292D9C7-VL (SEQ ID NO: 616)

DTVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGRDFLTITISSVQVEDLAIYYCQNDYYYPLTFGAGTKVELK

392A11C8-VH (SEQ ID NO: 617)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDAMYYFCARFYYGNSFDHWGQGTLV  
TVSA

392A11C8-VL (SEQ ID NO: 618)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCRSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

392C2F10-VH (SEQ ID NO: 619)

EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWKQSLGKNLEWIGLINPF  
NGGTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDDSAVYYCTRGDYWGQGTTLTVSS

392C2F10-VL (SEQ ID NO: 620)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFAGSGSGTDFLTISSVQAEDLAVYYCQSDYSYPTFGAGTKLELK

394C2G5-VH (SEQ ID NO: 621)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYVSSG  
SRPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLT  
TVSA

394C2G5-VL (SEQ ID NO: 622)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTINNVAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELT

405G8F11-VH (SEQ ID NO: 623)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCVTSGFTFSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMSSLRSED TAMYFCARFYYGNSFAYWGQGLV  
TVSA

405G8F11-VL (SEQ ID NO: 624)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQKLGQPPKLLM  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYFCQSAFSYPLTFGAGTKLELK

406G3C4-VH (SEQ ID NO: 625)

EIQLQQSGPELMKPGASVRISCKASGYSFISYYIYWVKQSHGKGLEWIGYIDPFNG  
NTNYNQKFKGKATLTVDRSSTAYIHLNSLTSEDSAVYYCAIVNGYGRGAMDYWGQGT  
SVTVSS

406G3C4-VL (SEQ ID NO: 626)

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSISYMHWYQKSGTSPKRWIYDTSKLAS  
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQWSSNPLTFGDGKLELK

407A8G10-VH (SEQ ID NO: 627)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

407A8G10-VL (SEQ ID NO: 628)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMSCRSSQSLLNSGNQRNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFALTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

407E11H8-VH (SEQ ID NO: 629)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSDFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCVRFYFGNSFDHWGQGLV  
TVSA

407E11H8-VL (SEQ ID NO: 630)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMTCRSSQNLLNSGNLKNYLTWYQKPGQPPKLLIS  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

407H12E6-VH (SEQ ID NO: 631)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTVSSFGMHWRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAIYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

407H12E6-VL (SEQ ID NO: 632)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQSPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQTEDLAVYFCQNNYFFPLTFGAGTKLELK

409D1A7-VH (SEQ ID NO: 633)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLHMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

409D1A7-VL (SEQ ID NO: 634)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELN

409G10G6-VH (SEQ ID NO: 635)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSDS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCGRFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

409G10G6-VL (SEQ ID NO: 636)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTLSRSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDRALYYCQNAYSFPLTFGTGKLELR

411A6E3-VH (SEQ ID NO:637)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSDFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCVRFYFGNSFDHWGQGLV  
TVSA

411A6E3-VL (SEQ ID NO:638)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMTCRSSQNLLNSGNLKNYLTWYQQKPGQPPKLLIS  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

411B4G4-VH (SEQ ID NO:639)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGLHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

411B4G4-VL (SEQ ID NO:640)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMCRSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

411G3E10-VH (SEQ ID NO:641)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSG  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

411G3E10-VL (SEQ ID NO:642)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMNCRSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

413B1C9-VH (SEQ ID NO:643)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
VTVSA

413B1C9-VL (SEQ ID NO:644)

DIVMTQSPSSITVTTGEKVSMSCKSSQSLFNRGNQKSYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNIYPLTFGAGTKLELK

413C12F8-VH (SEQ ID NO:645)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSGFGVHWIRQTPEKGLEWVAYIGSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

413C12F8-VL (SEQ ID NO:646)

DIVMTQSPSFLVTAGEKVTMNCRSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQRPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

413H4G12-VH (SEQ ID NO:647)

EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSLGKNLEWIGLINPF  
NGGTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLSDDSAVYYCTRGDYWGQGTTLTVSS

413H4G12-VL (SEQ ID NO:648)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPELLIY  
WASTRESGVPDRFAGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQSDYSYPTFGAGTKLELK

418B11D3-VH (SEQ ID NO:649)

EIQLQQSGPELMKPGASVRISCKASGYSFISYMYWVKQSHGKGLEWIGYIDPFN  
GNTNYNQKFKGKATLTVDRSSSTAYIHLSSLSEDSAVYYCAIVNGYGRGAMDYWGQ  
TSVTVSS

418B11D3-VL (SEQ ID NO:650)

QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSISYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAS  
GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGDGTKLELK

418B8B10-VH (SEQ ID NO:651)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSSFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG

SSPIYYTDTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLT  
 VTVSA

418B8B10-VL (SEQ ID NO:652)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVSMSCKSSQSLFNRGNQKSYLTWYQQRPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNNYIYPLTFGAGTKLELK

419A10D4-VH (SEQ ID NO:653)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLT  
 TVSA

419A10D4-VL (SEQ ID NO:654)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTVSSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

419A5F3-VH (SEQ ID NO:655)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSDS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCGRFYYGNSFDHWGQGLT  
 TVSA

419A5F3-VL (SEQ ID NO:656)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTLSRSCSSQSLNLSGNQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDRALYYCQNAYSFPLTFGTGKLELR

420D5H5-VH (SEQ ID NO:657)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTLSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYVDTVEGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLT  
 TVSS

420D5H5-VL (SEQ ID NO:658)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTIRGVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

420F12G8-VH (SEQ ID NO:659)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFASFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCVRFYYGNSFDHWGQGLT  
 TVSA

420F12G8-VL (SEQ ID NO:660)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMTCRSSQNLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIS  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQPEDLALYYCQNAYSFPFTFGAGTKLELK

420H7E6-VH (SEQ ID NO:661)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCVTSGFTFSSFGMHWIRQAPEKGLEWVAFISGGG

SPIFYADSVKGRFTVSRDNPKNLTLFLQMTGLRSEDTAMYFCARFYFGNSFAYWGQGLV  
TVSA

420H7E6-VL (SEQ ID NO:662)

DIVMAQSPSSLTVTAGEKVTMNCRSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPVRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQTGFSYPLTFGPGTKLELK

421H4G3-VH (SEQ ID NO:663)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFSFSGFGLHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS  
RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNLTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYFGNSFDHWGQGLV  
TVST

421H4G3-VL (SEQ ID NO:664)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCRSSQSLLNNSGNQQRNYLTWYQQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTTGSGSGTDFTLTINSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

423B2B5-VH (SEQ ID NO:665)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSSEFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSG  
SSPIYYSDTVKGRFTISRDNPKNLTLFLQMSSLRSEDTAMYFCARIYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

423B2B5-VL (SEQ ID NO:666)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNCKSSQSLLNNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

423C10E1-VH (SEQ ID NO:667)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCVTSGF

TFSSEFGMHWVRQAPEKGLEWVAFISGG  
GSPIFYADSVKGRFTVSRDNPKNLTLFLQMTGLRSEDTAMYFCARFYFGNSFAYWGQGLV  
TVSA

423C10E1-VL (SEQ ID NO:668)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMNCRSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQSPKLLIY  
WASTRESGVPVRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQTSFNYPLTFGPGTKLELK

424G9G3-VH (SEQ ID NO:669)

QVQLQQSGPEVVRPGASVKMSCKGSGYTLNFWMHWVKQRPQGLEWIGMID  
TSNGETRLNQIFKDKATLTVDKSSKTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAPYGNFADWGQGTTL  
TVSS

424G9G3-VL (SEQ ID NO:670)

DVLLTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVYGNNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKY  
SSRFSGVPDRFSGSGTDFTLKITKVEAEDLGVYYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

426D9F6-VH (SEQ ID NO:671)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSGS

RPIYYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
TVSA

426D9F6-VL (SEQ ID NO:672)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQRNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTVSSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

427C7H2-VH (SEQ ID NO:673)

QVQLQQPGSELVLRPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIYP  
GSSTNYDEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSTSEDSAVYYCTRITATRDYFDYWGQ  
GTTLTVSS

427C7H2-VL (SEQ ID NO:674)

EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSNLHWYQQKSETSPKPWIYGTSNLAS  
GVPVRFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAATYYCQQWSSYPLTFGGGKLEIK

430A11H9-VH (SEQ ID NO:675)

DVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGG  
SYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLKSEDTAMYYCTRDPGYFAYWGQGLV  
VSA

430A11H9-VL (SEQ ID NO:676)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQKSPQLLVYNAKTLA  
EGVPSRFGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYCQHGYGTPYTFGGGKLEIK

430B3F1-VH (SEQ ID NO:677)

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSGFGMHWIRQTPEKGLEWVAYISSG  
GRPIYYADTVQGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYFCARFYYGNSFDHWGQGLV  
VTISS

430B3F1-VL (SEQ ID NO:678)

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIY  
WASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLALYYCQNAYSFPLTFGAGTKLELK

279E8B8-VH (SEQ ID NO:679)

QAYLQQSGAELVRSVASVKISCKASGYTFASHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPG  
NGGTKYNQKFTGKATLSADTSSSTAYLQISSLSEDSAVYFCARDYFGNSFVYWGQGLV  
TVSA

279E8B8-VL (SEQ ID NO:680)

DIVMTQSPSSLTEKAGEKVSMRCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLI  
YWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQADDLAVYYCQNDYMPYPTFGAGTKLELK

SEQ ID NO: 291 сигнальный пептид CD8 $\alpha$

MALPVTALLLPLALLHAARP

SEQ ID NO: 292 шарнир CD8 $\alpha$

TTTPAPRPPTPARTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

SEQ ID NO: 293 трансмембранный домен CD8 $\alpha$

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

SEQ ID NO: 294 4-1BB цитоплазматический домен (CD137)

KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRPEEEEEGGCEL

SEQ ID NO: 295 цитоплазматический домен CD28

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

SEQ ID NO: 296 цитоплазматический домен CD3 $\zeta$ , (CD3z)

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN  
PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPP

R

SEQ ID NO: 297 линкер 1

GSTSGSGKPGSGEGSTKG

SEQ ID NO: 298 линкер 2

TS

Аминокислотная последовательность химерного рецептора антигена (CAR) к клаудину 18.2

SEQ ID NO: 299 аминокислотная последовательность C182001

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVA  
WYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVDPDRFTGSGSGTDFFTISSVQAEDLAVYYCQQHYS  
TPRTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGY  
TFSSYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGSGSTNYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLT  
SEDSAVYYCARYGGLRRYFDYWGQGTTLTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRP  
VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGL  
LSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 300 аминокислотная последовательность C182002

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTVTVGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSETDFTLTISLQAEDLAVYYC  
QNSYSFPLTFGGGTNLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVRISCKA  
SGYTFTTAGMQWVQKMPGKGLKWIGWINTHSRVFNFAEDFKGRFAFSLETSAIAYLQI  
SNIKNEDMATYFCARLKGNTMDFWGQTSVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL  
YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 301 аминокислотная последовательность C182003

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYSC  
QNAYSYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVQLQQSGTVLARGTGVKMSC  
KASGYRFTSSWMHWKQRPGQGLEWIGANYPGKSDTTYTQKFKGKARLTAVTSASTAY  
MELSSLTNEDSAVYYCARGAYYGNAMDYWGQTSVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQP  
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIF  
KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR  
REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGD  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 302 аминокислотная последовательность C182004

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGN  
 LKNYLTWYQQKPGQPPKLLICWASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPFTFGSGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTV  
 SGFSLTDYGVSWIRQPPGKGLEWLGVWGGGSTYYNSALKSRLIISKDNSKSQVFLKMN  
 SLQTDDTAIYYCAKHHYGNACDYWGQGTTLTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
 ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 303 аминокислотная последовательность C182005

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVLTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNL  
 RNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISLQAEDLAIYYCQ  
 NGYSYPFTFGSGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLVESGGGLVQPGGSRLKSCAA  
 SGFTFRDYGMAWVRQAPGKPEWITFISNLAYSIIYADTVTGRFTISTENAKNTLYLEMS  
 SLRSEDAMYYCAVIYYGNSFAYWGQGLTVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
 ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 304 аминокислотная последовательность C182006

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNL  
 QKSYLTWYQQRPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYFC  
 QNVYFFPFTFGSGTKLETKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTV  
 SGFSLTSYGVSWVRQPPGKGLECLGVWAGGNTNYNSALMSRLSISKDKSKSQVFLKMN  
 SLQTDDTAMYYCARVYYGNAMDYWGQGTSVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
 PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY  
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 305 аминокислотная последовательность C182007

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTPGEKVTMSCKSSQSLFNSGN  
 QKNYLIWYQQKPGQPPKLLIYRASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQAEDLAIYYC  
 QNDYSYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVKMSC  
 KASGFTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPGNGGSNYNLKFKDKATLTSATSSSTAYMQ  
 ISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLTVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR  
 PAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPV  
 QTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGL  
 STATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 306 аминокислотная последовательность C182008

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIMMTQSPSSLTETAGEKVSMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYC  
 QNGYRFPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVKMSC  
 KASGYTFTSHNIHWIKQTPGKGLEWIGYIYPGNGGTNYNQKFKAKATLTADTSSSTAYM  
 QISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
 PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL  
 YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 307 аминокислотная последовательность C182009

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKGERVSMSCSSQSLFNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYC  
 QNDYWYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVKMS  
 CKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGRTNYNQKFKGKATLTADTSSSTA  
 YMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS  
 LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
 PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDH  
 GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 308 аминокислотная последовательность C182010

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGERVSMSCSSQSLFNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYC  
 QNDYRYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVKMS  
 CKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTA  
 YMQINSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPL  
 SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFK  
 QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR  
 EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDH  
 DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 309 аминокислотная последовательность C182011

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMTCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKVLISRASTRQSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEIQLQQSGPELMKPGASVKMSC  
 KASGYSFTSYIHWVKQSHGKSLEWIGYIDPFNGGTRYNQKFEKATLTVDKSSTAYM  
 HLSSLTSEDSTVYYCASLRFLAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA  
 CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMR  
 PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ  
 GLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO: 310 аминокислотная последовательность C182012

MALPVTALLLPLALLLHAARPDVMTQSPSSLTEKTGEKVSMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSLQTEDLAIYYC  
 QNNFRYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQTYLQQSGAELVRSASVKMSC  
 RTSYGSFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNNGSYYNQKFKGKAILTADTSSSTAYM  
 QISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFVYWGQGLTVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
 PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLVLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGL  
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 311 аминокислотная последовательность C182013

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQADDLAVYY  
 CQNDYMPFPTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQADLQQSGAELVRSASVKM  
 SCKASGYTFASHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNNGTKYNQKFTGKATLTADTSSSTA  
 YMQITSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGLTVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPL  
 SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLVLVITLYCKRGRKLLYIFK  
 QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRR  
 EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGH  
 DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 312 аминокислотная последовательность C182014

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAVYYC  
 QNNYWFPTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVKMS  
 CKASGYTFTSHNLHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNNGNTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAY  
 MQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGLTVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLVLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 313 аминокислотная последовательность C182015

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWAATRESGVPDRFAGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAVYY  
 CQNDYFYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQSGAELVKPGASVKLS  
 CKASGYTFTSFGINWLRQRPEQGLEWIGWIFPGDGN SKY NENFKGKATLTDDKSSSTAY  
 MQVTRLTSEDSAVYFCARFYYGNSFANWGQGLTVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS  
 LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLVLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
 PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD  
 GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 314 аминокислотная последовательность C182016

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQTLLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTGESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAVYFC  
 QNAYFYPTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTV  
 SGFSLTTYGVHWVRQPPGKGLEWLGVWAGGSTNYNSALMSRVSINKDNSKSQVFIKM  
 NSLQADDTALYYCARAAYYGNGLDYWGQGTTLTVSSTSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL

RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 315 аминокислотная последовательность C182017

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLPVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYY  
 CQNNYIYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKQSGPGLVQPSQSLITC  
 TVSGFSLTRYGVHWVRQSPGKLEWLGVWVSGGNTDYNAAFISRLNIRKDNSKSQVFFK  
 MNSLKPNDTAIYYCARAAYFGNSFDYWGGTTLTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 316 аминокислотная последовательность C182018

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNNYIYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCT  
 VSGFSLTYGVHWVRQSPGKLEWLGVWVGGNTDYNAAFISRLSINKDNSKSQVFFK  
 MNSLQPNDAIYYCARAAYYGNCFDYWGQGTTLTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 317 аминокислотная последовательность C182019

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLIVTPGERVTMSCKSSQSLNLSGNQ  
 KNYLTWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ  
 NDYSYPLTFGIGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMSCK  
 ASGYPFTSYNMHWVKQTPGQGLEWVGYYIPGNGGTNYNQKFRDKATLTADTSSSTAY  
 MQISRLTSDSAVYFCLTGRGFAYWGQTLTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
 ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 318 аминокислотная последовательность C182020

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMNCKSSQSLFNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPLTFGVGKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMSCK  
 KASGYTFSSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYYIPGNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAY  
 MQISSLTSEDSAVYFCLTGRGFYWGQTLTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
 ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 319 аминокислотная последовательность C182021

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTLSCKSSQSLFNTGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIFRASTRESGVPDRFTGSGFGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDFSYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVVKMSC  
 KASGYTFTSYNMHWVRQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTNYSQKFKGKASLTADTSSTAY  
 MQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE  
 ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFM  
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD  
 VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY  
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 320 аминокислотная последовательность C182022

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQFPSSLVTAGEKVTMTCKSSQSLNNGN  
 QKNYLTYWYQQKPLPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTEFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNNYYFPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQWVQSGPELKKPRETVKISCK  
 ASGYTFTDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINSETGEATYADDFRGRFALSLETSATTAFL  
 QINSLKNEDTGTYFCARFYYGNSFASWGQTTTLTVSSTSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
 PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLY  
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 321 аминокислотная последовательность C182023

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGERVTMSCKSSQSLFNNGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPLTFGVGKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSASVRMSC  
 KASGYTFSSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTNYNQKFKDKATLTADTSSTAFI  
 QISSLTSEDSAVYFCLTGRGFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC  
 RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRP  
 VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL  
 DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQG  
 LSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 322 аминокислотная последовательность C182024

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTPGEKVTMSCKSSQSLFNNGN  
 QKNYLIWYQQKPGQPPKLLIYRASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQTYLQQSGAELVRSASVVKMSC  
 KASGYTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPNGGTYYNLKFKDKATLTATSSSTAYM  
 QISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA  
 CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMR  
 PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
 LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQ  
 GLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 323 аминокислотная последовательность C182025

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFTGSGFGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDYSYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYVQQSGAELVRSGASVKMS  
 CRASGYTFTSYNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTYYNQKFKGKATLTADTSSSTA  
 YMQISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLTVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP  
 EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 324 аминокислотная последовательность C182026

MALPVTALLLPLALLLHAARPDILMTQSPSSLTATAGEKVSMSCKSSQSLFNSGNQ  
 RNYLTWYQQRPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ  
 NDYRYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMSC  
 KASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTNYNQKFKGKATLTADTSSSTAY  
 MQISSLTSEDSAVYFCARDYFGNSFAYWGQGLTVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 325 аминокислотная последовательность C182027

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNAYWYPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMS  
 CKASGYTFTSHNMHWVKQTPRQGLEWIGYIYPGNGDTNYNQKFKGKATLTADTSSSTA  
 YMQISSLTSEDSAVYFCTRYYGNSFAYWGQGLTVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS  
 LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
 PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
 GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 326 аминокислотная последовательность C182028

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMSQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSMQAEDLAVYY  
 CQNDYIYPLTFGAGTMLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLKESGPGLVAPSQSLSITC  
 TVSGFALTTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVWGDGSTHYHSALISRLSIRKDNNSKSQVFLK  
 LNSLQTDATATYYCAKPGRGNAMDYWGQGTSVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 327 аминокислотная последовательность C182029

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSSGQ  
KNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ  
NNYWFPTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMSC  
KASGYTFTSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYISPGNGYTNYNQKFRGKATLTADTSSSTAYM  
QISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDL  
YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 328 аминокислотная последовательность C182030

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSSGN  
QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
QNDYSYPLTFTGTGKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVRMSC  
KASGFTFTSYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGSGSNYNQKFMGKATLTADTSSSTVYM  
QISSLTSEDSAVYFCATGRGFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA  
CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMR  
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV  
LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQ  
GLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 329 аминокислотная последовательность C182031

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGEKVS MRCKSSQSLNNSGN  
QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQADDLAVYY  
CQNDYMFPTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKM  
SCKASGYTFASHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNSGTYNQNKFTGKATLTADTSSSTA  
YMQITSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPL  
SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFK  
QPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR  
EEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 330 аминокислотная последовательность C182032

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGEKVSMSCKSSQSLNNSGN  
QKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
QNDYRYPPTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMS  
CKASGYTFTSHNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGAPNYNQNKFRGKATLTADTSSSTAY  
MQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGLVTVSATSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS  
LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 331 аминокислотная последовательность C182033

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVVTQSPSSLVTAGEKVTMNCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAIYYC  
 QNDYYYPLTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMS  
 CKASGYTFTNYNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGNYYNQKFKGKATLTADTSSSTAY  
 MQISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 332 аминокислотная последовательность C182034

MALPVTALLLPLALLLHAARPDVVMTQSPSSLTEKTGEKVTMTCKSSQSLNLSG  
 NQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSLQTEDLAVYY  
 CQNNMYPFYTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKM  
 SCRASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGNTYYNQKFKVKATLTADTSSNT  
 AYMQINSLTSEDSAVYFCVRDYYGNSFVYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQP  
 LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIF  
 KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR  
 REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK  
 HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 333 аминокислотная последовательность C182035

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLVTAGEKVTLNCRSSQSLNLSGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQADDLAVYY  
 CQNGYSYPFTFGSGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVMLVESGGGLVKPGGSLKLS  
 AASGFTFSSYTVSWVRQTPEKRLEWVATSVIGSTYTYFPDSVKGRFTISRDFAKNTLFLQ  
 MSSLRSEDTAMYYCSRLGRGNAMDYWGQGTSVSVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL  
 RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQP  
 FMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE  
 YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDG  
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 334 аминокислотная последовательность C182036

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMIQSPSSLTEKAGEKVSMSCKSSQSLNLSGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNAYRFPFTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMSC  
 KASGYTFSSNIHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGDTNYYNQKFKGKATLTADTSSSTAYM  
 QISSLTSEDSAVYFCARDYYGNSFVYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR  
 PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPF  
 MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY  
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDG  
 YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 335 аминокислотная последовательность C182037

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTEKAGERVSMCKSSQSLFNSGN  
 QKNYLTYWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
 QNDYWYPFYTFGAGTKLELKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQAYLQQSGAELVRSGASVKMS  
 CKASGYTFTSHNMHWVKQTPGQGLEWIGYIYPGNGGTNYYNQKFKGKATLTADTSSSTA  
 YMQISSLTSEDSAVYFCTRDYYGNSFAYWGQGLVTVSATSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS

LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 336 аминокислотная последовательность 175DX

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGN  
QKNYLTYWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC  
QNDYSYPFTFGSGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQVQLQQPGAELVRPGASVKLSC  
KASGYTFTSYWINWVKQRPQGLEWIGNIYPSDSYTNYNQKFKDKATLTVDKSSSTAY  
MQLSSPTSEDSAVYYCTRWSRGNSFDYWGQGTTLTVSSTSTTPAPRPPTPARTIASQPLS  
LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQ  
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRRE  
EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD  
GLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR

SEQ ID NO: 388 домен тяжелой цепи человеческого IgG1

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAV  
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL  
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP  
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV  
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 389 константный участок легкой цепи каппа

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREKQVQWKVDNALQSGNSQES  
VTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающая группа, специфически связывающаяся с клаудином 18.2, которая содержит
  - (а) VH, содержащий (1) CDR1 VH; (2) CDR2 VH и (3) CDR3 VH; и
  - (б) VL, содержащий (1) CDR1 VL; (2) CDR2 VL и (3) CDR3 VL, отличающаяся тем, что
    - (1) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 77, 102 и 124 соответственно; и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 141, 148 и 161 соответственно;
    - (2) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 103 и 125 соответственно; и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно;
    - (3) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 79, 104 и 126 соответственно; и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 149 и 163 соответственно;
    - (4) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 78, 105 и 127 соответственно; и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 142, 143 и 164 соответственно; или
    - (5) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, 103 и 125 соответственно; и/или CDR1, CDR2 и CDR3 VL содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 136, 143 и 162 соответственно.
2. Связывающая группа по п.1, отличающаяся тем, что VH и VL содержат
  - (1) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 37 и 38 соответственно;
  - (2) аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO: 372-374 и аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO: 375-377 соответственно;
  - (3) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 39 и 40 соответственно;
  - (4) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно;
  - (5) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно;
  - (6) аминокислотную последовательность любого из SEQ ID NO: 355-362 и аминокислотную последовательность любого из SEQ ID: 363 и 364 соответственно;

- (7) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 521 и 522 соответственно;  
 (8) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 523 и 524 соответственно; или  
 (9) аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 525 и 526 соответственно.

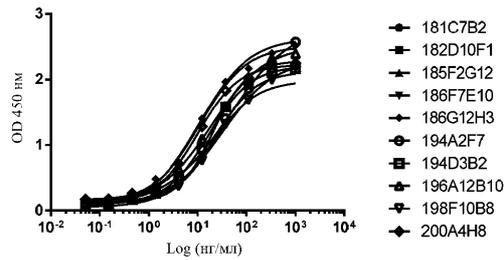
3. Связывающая группа по п.1, отличающаяся тем, что VH и VL содержат аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 374 и аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 376 соответственно.

4. Связывающая группа по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что она представляет собой Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, (scFv)<sub>2</sub> или полноразмерное антитело.

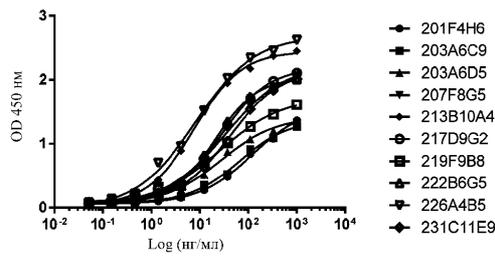
5. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество связывающей группы по любому из пп.1-4, и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Применение фармацевтической композиции по п.5 для лечения опухоли или рака, экспрессирующих клаудин 18.2, у нуждающегося в этом пациента, где применение включает введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.5.

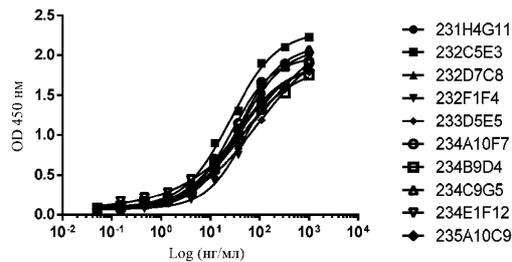
7. Применение по п.6, где опухоль или рак, экспрессирующие клаудин 18.2, представляют собой опухоль или рак желудка, пищевода, желудка и пищевода, поджелудочной железы, яичников или легких.



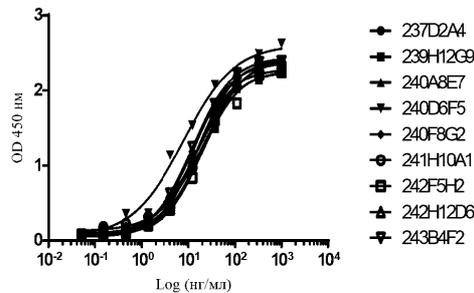
Фиг. 1А



Фиг. 1В

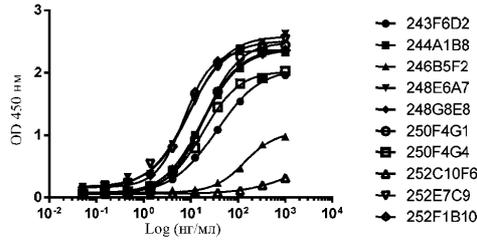


Фиг. 1С

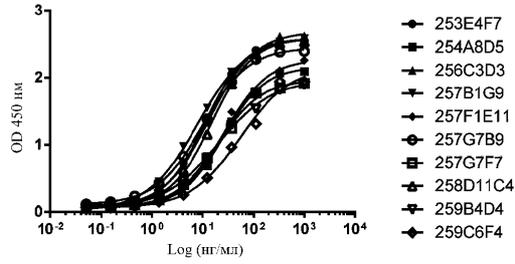


Фиг. 1D

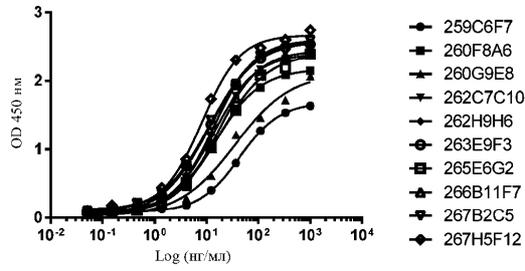
047760



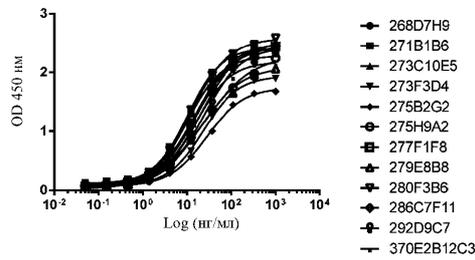
Фиг. 1Е



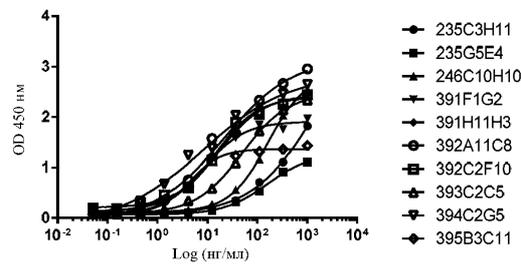
Фиг. 1F



Фиг. 1G

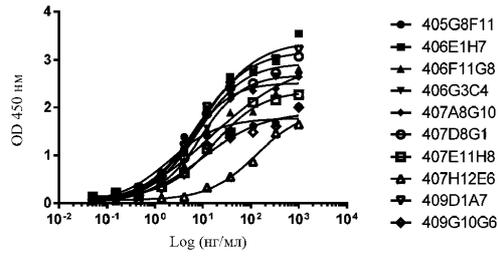


Фиг. 1H

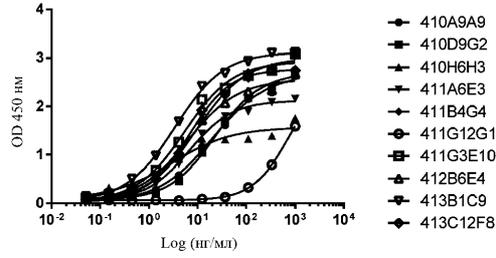


Фиг. 1I

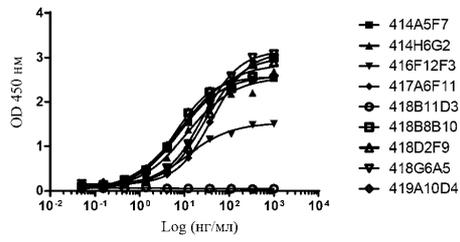
047760



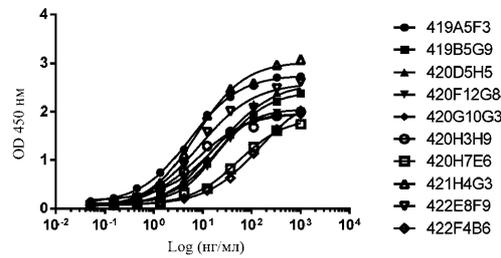
Фиг. 1J



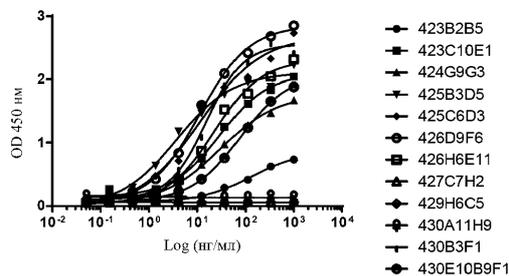
Фиг. 1K



Фиг. 1L

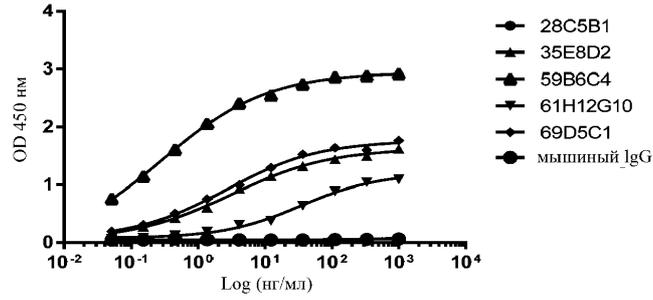


Фиг. 1M

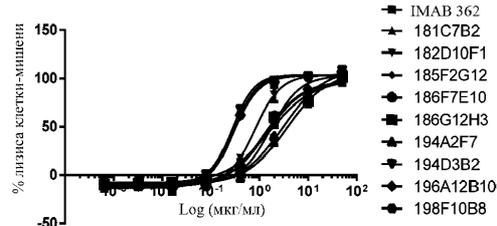


Фиг. 1N

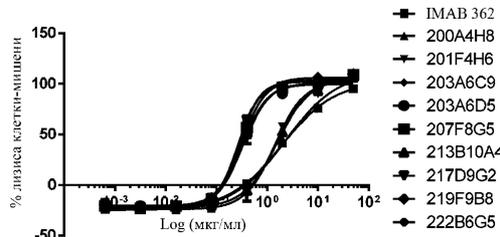
047760



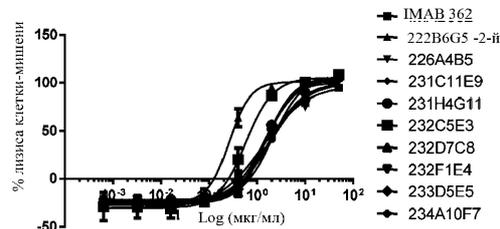
Фиг. 10



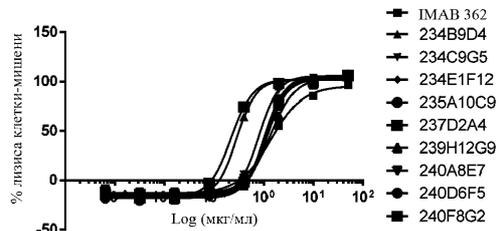
Фиг. 2A



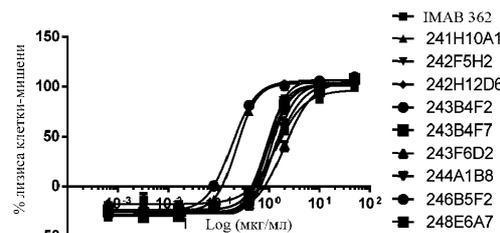
Фиг. 2B



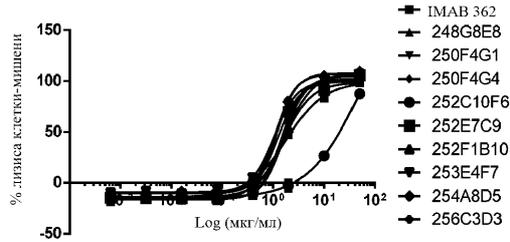
Фиг. 2C



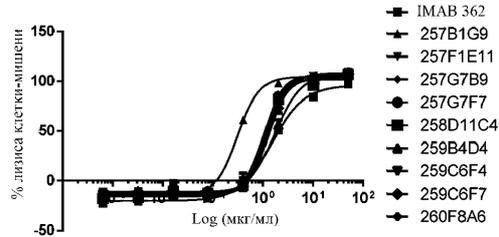
Фиг. 2D



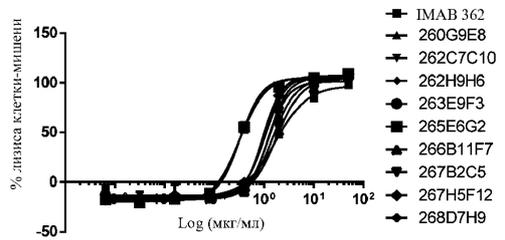
Фиг. 2E



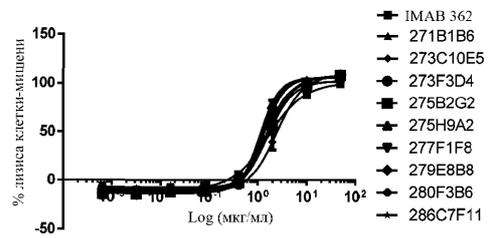
Фиг. 2F



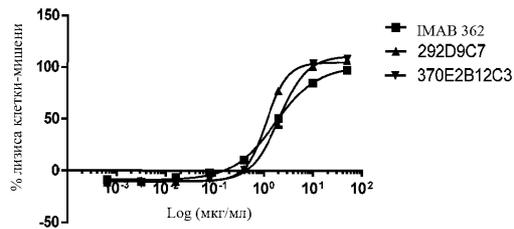
Фиг. 2G



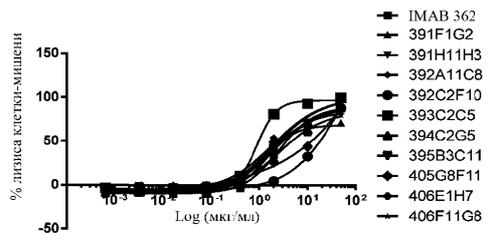
Фиг. 2H



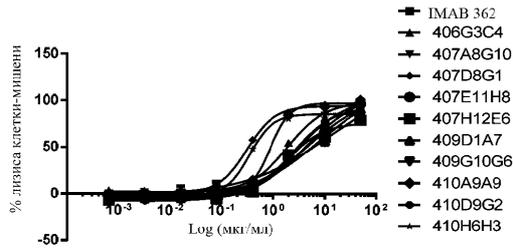
Фиг. 2I



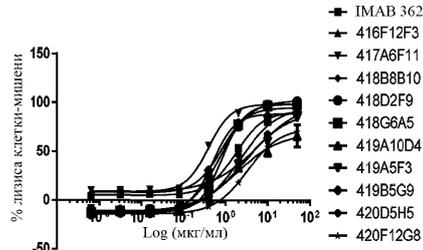
Фиг. 2J



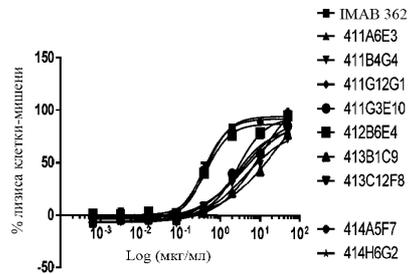
Фиг. 2K



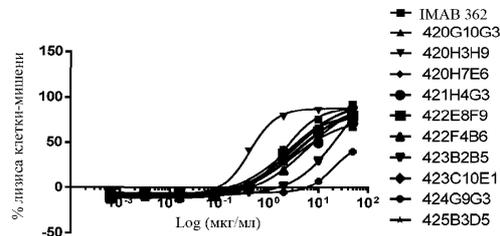
Фиг. 2L



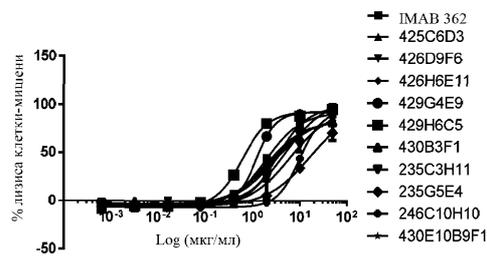
Фиг. 2M



Фиг. 2N

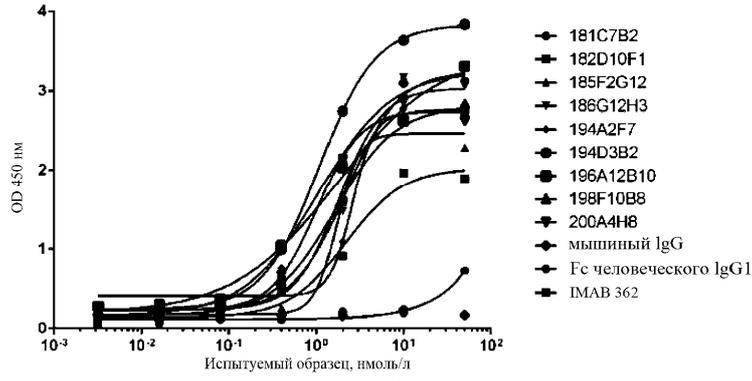


Фиг. 2O

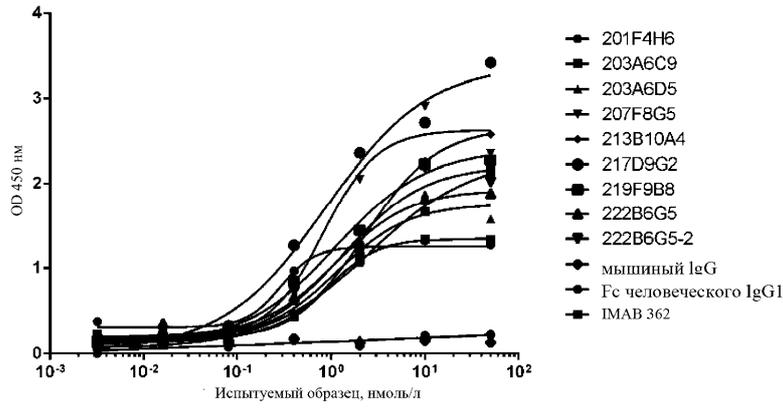


Фиг. 2P

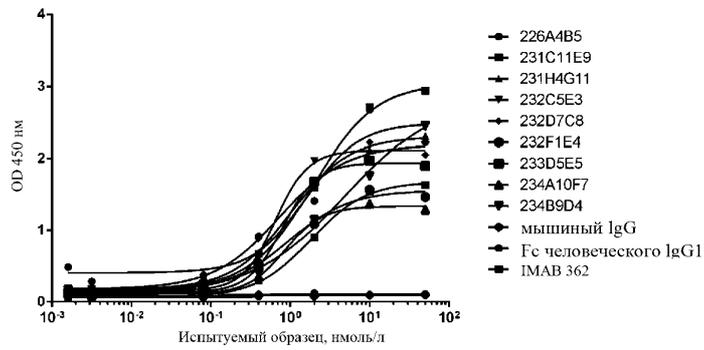
047760



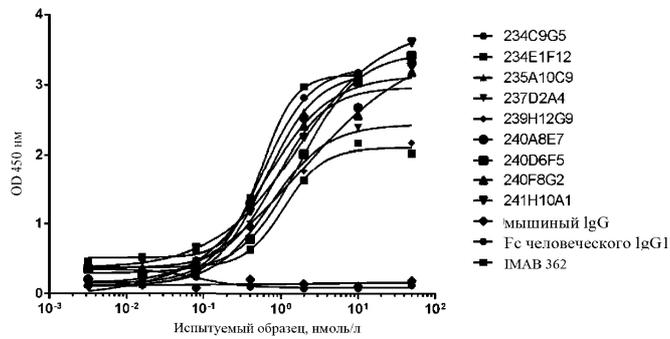
Фиг. 3А



Фиг. 3В

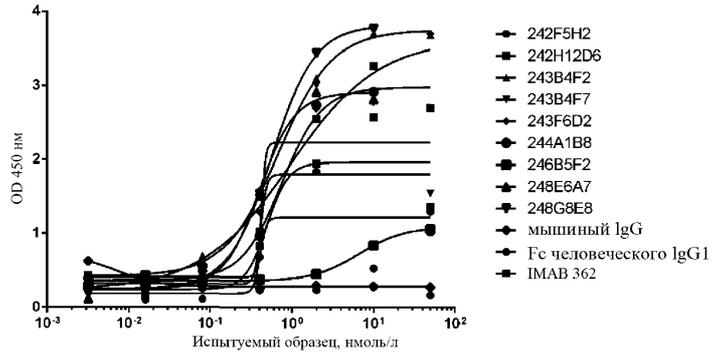


Фиг. 3С

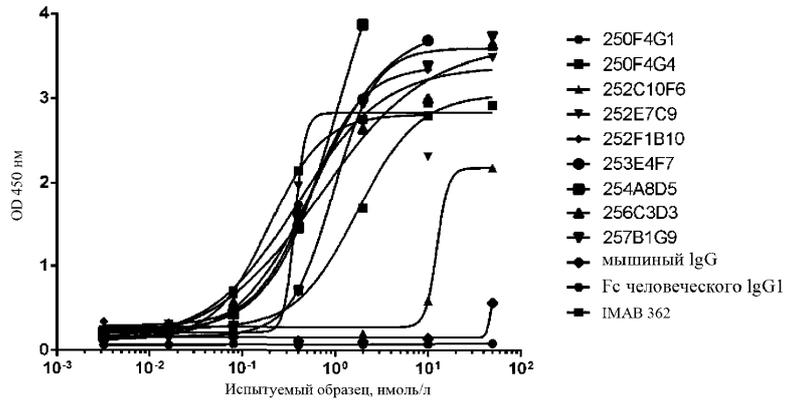


Фиг. 3D

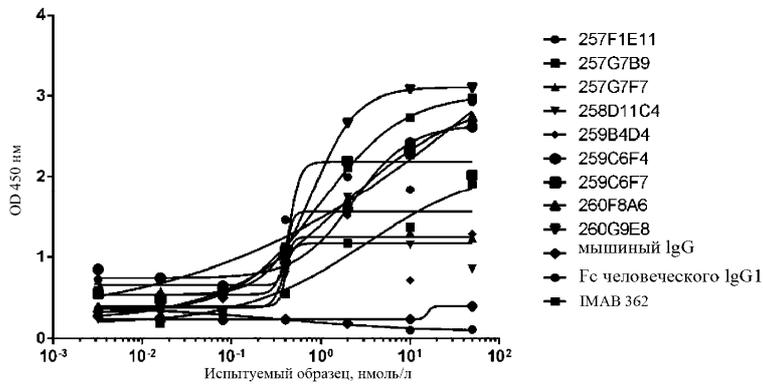
047760



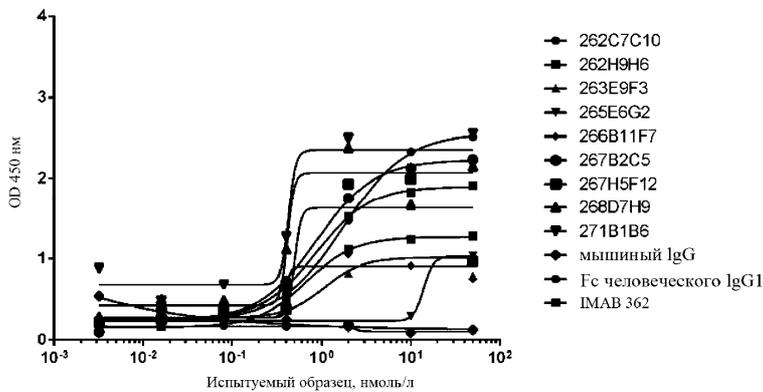
Фиг. 3Е



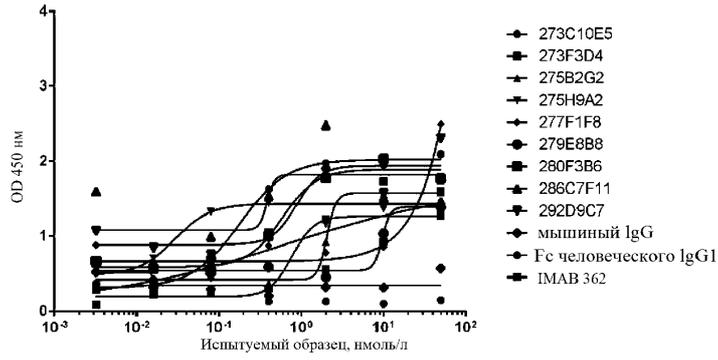
Фиг. 3F



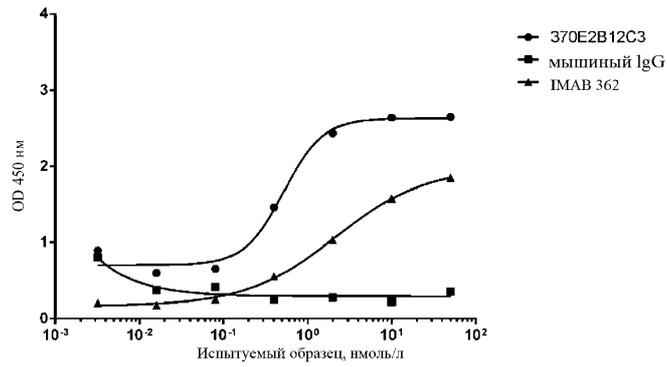
Фиг. 3G



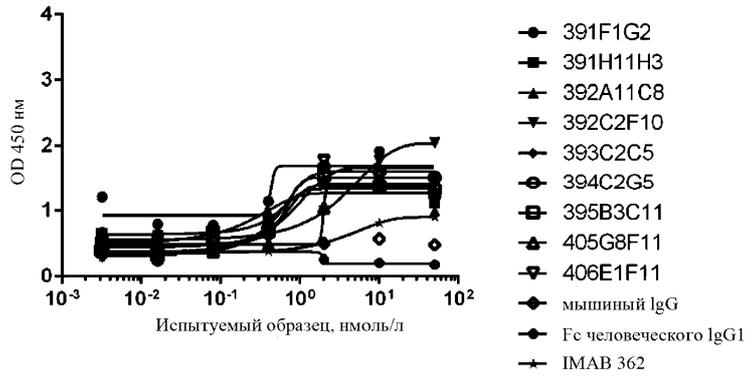
Фиг. 3H



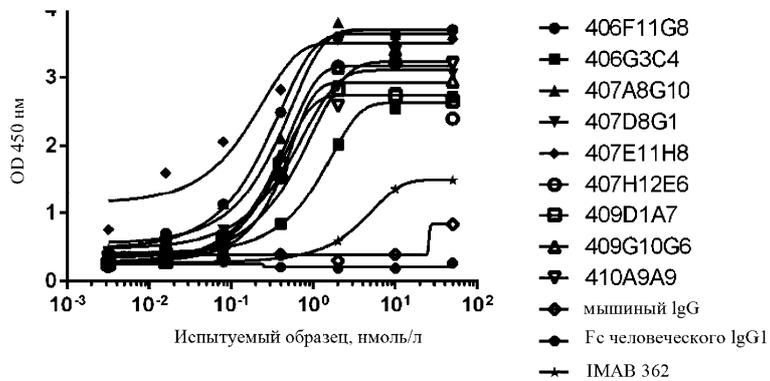
Фиг. 3I



Фиг. 3J

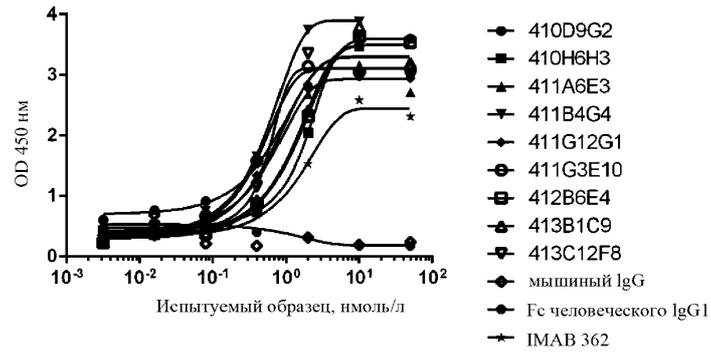


Фиг. 3K

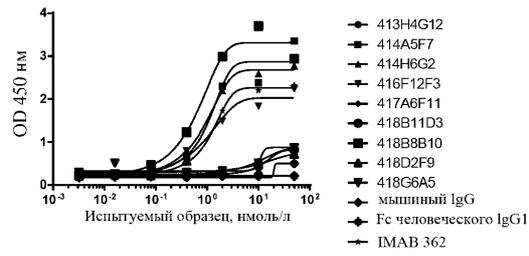


Фиг. 3L

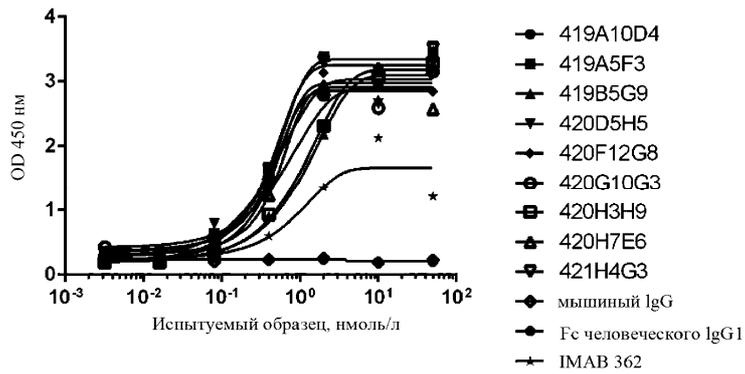
047760



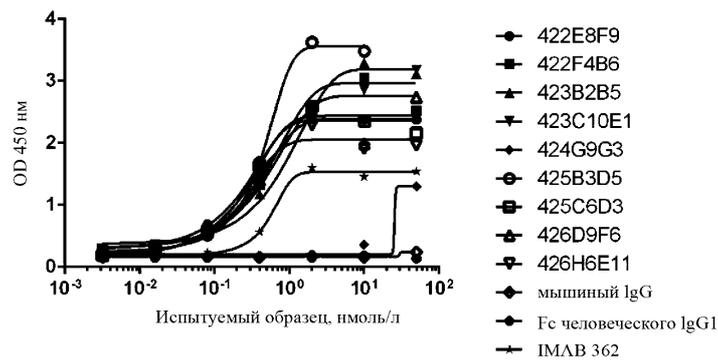
Фиг. 3М



Фиг. 3N

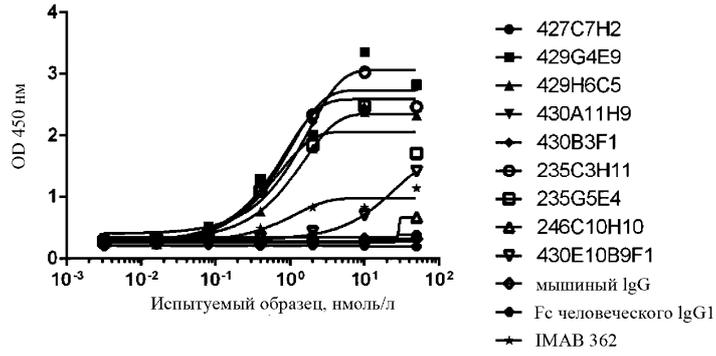


Фиг. 3O

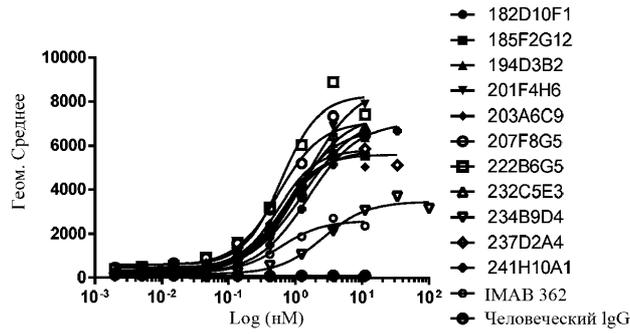


Фиг. 3P

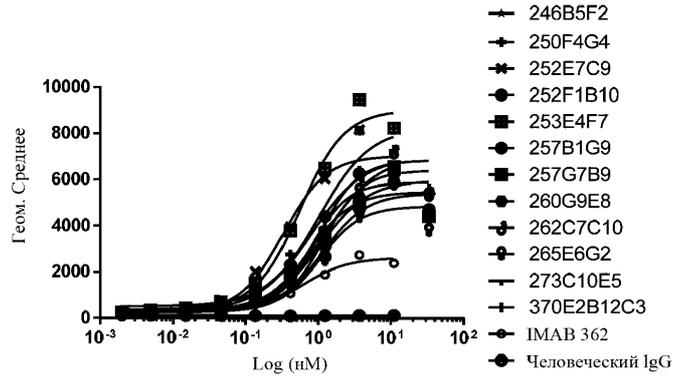
047760



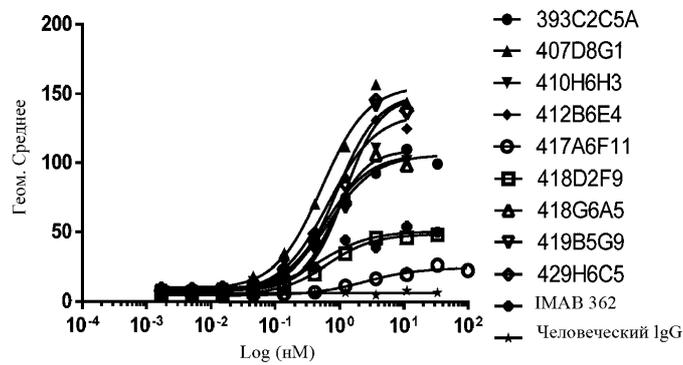
Фиг. 3Q



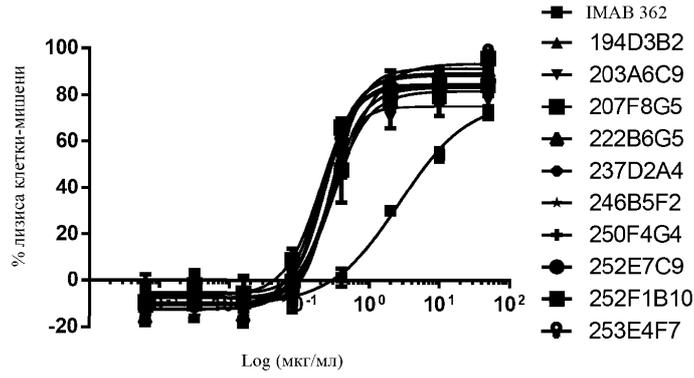
Фиг. 4А



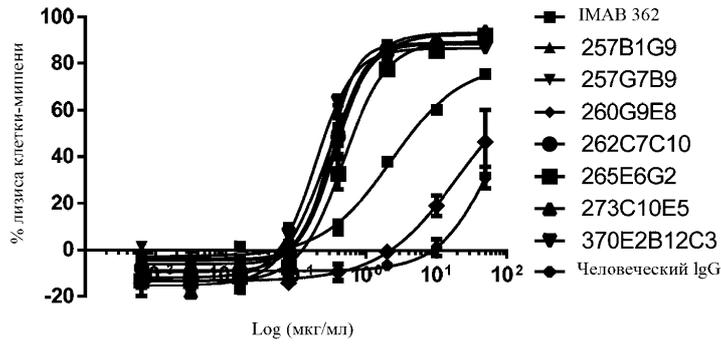
Фиг. 4В



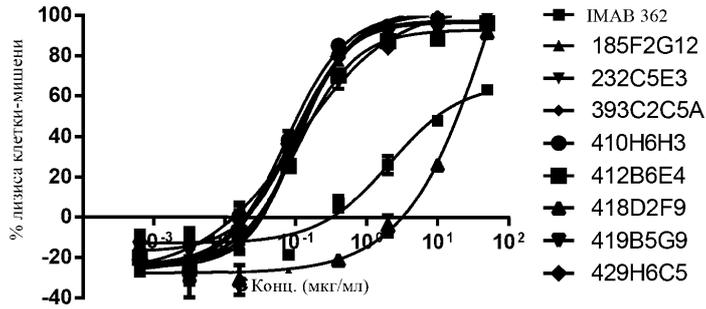
Фиг. 4С



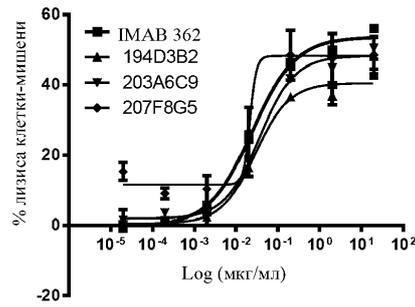
Фиг. 5А



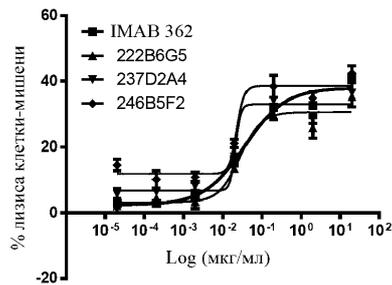
Фиг. 5В



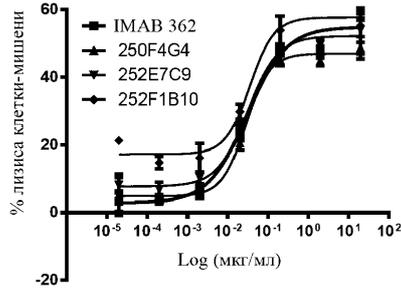
Фиг. 5С



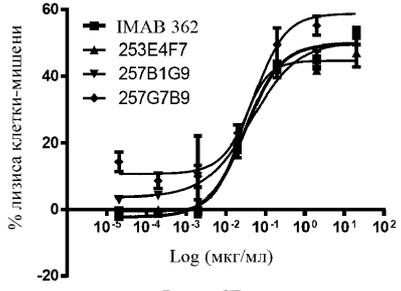
Фиг. 6А



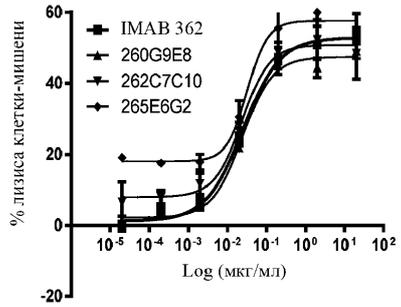
Фиг. 6В



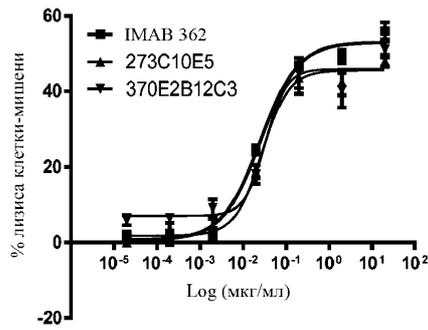
Фиг. 6С



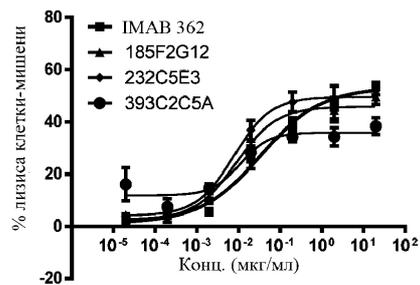
Фиг. 6D



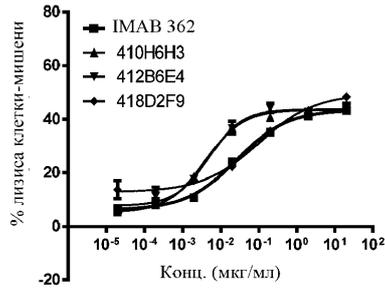
Фиг. 6E



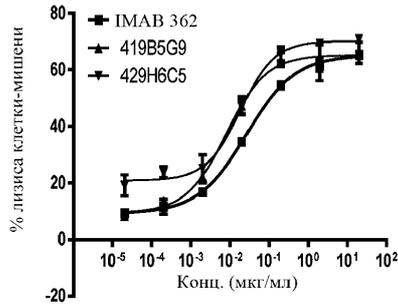
Фиг. 6F



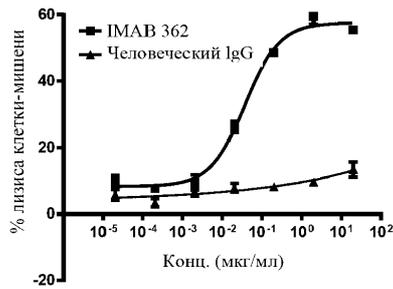
Фиг. 6G



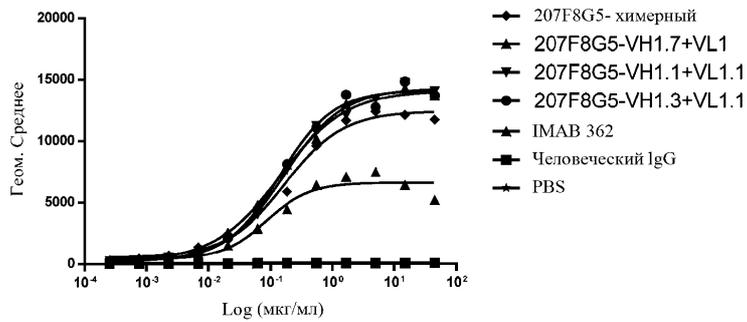
Фиг. 6H



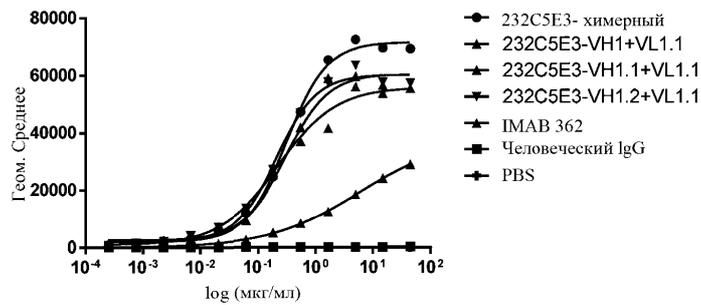
Фиг. 6I



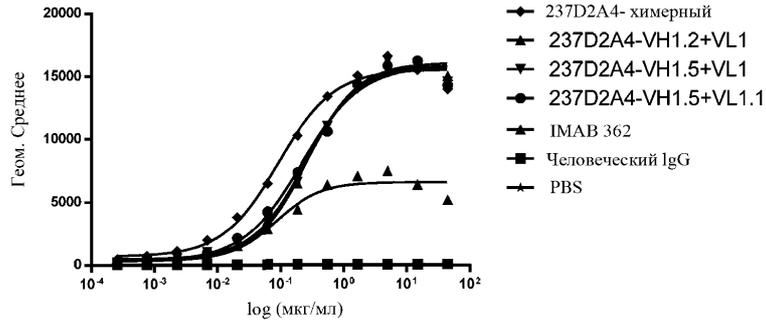
Фиг. 6J



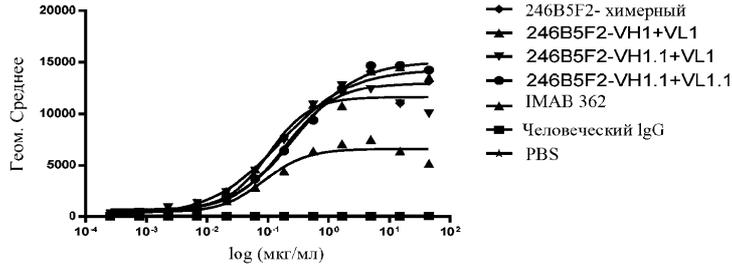
Фиг. 7A



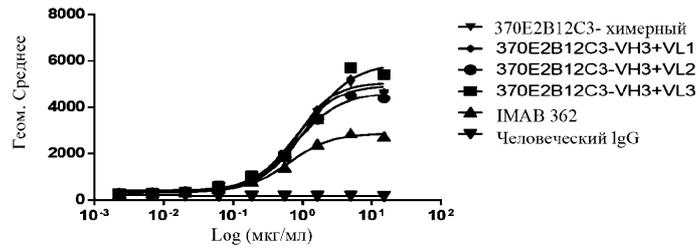
Фиг. 7B



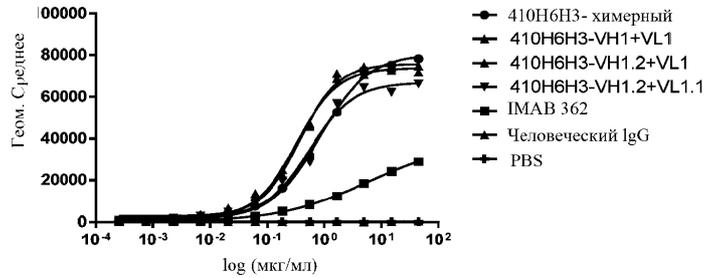
Фиг. 7С



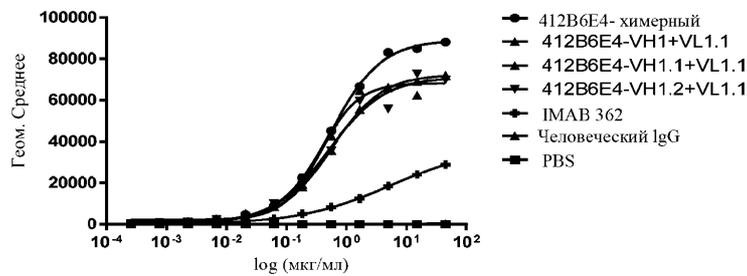
Фиг. 7D



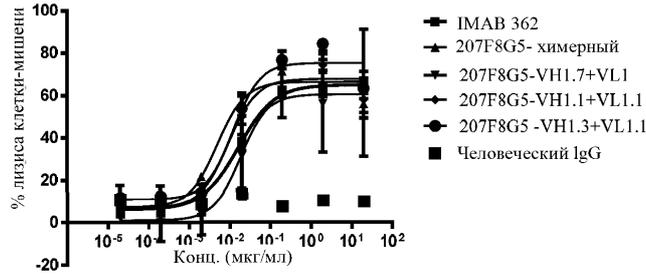
Фиг. 7E



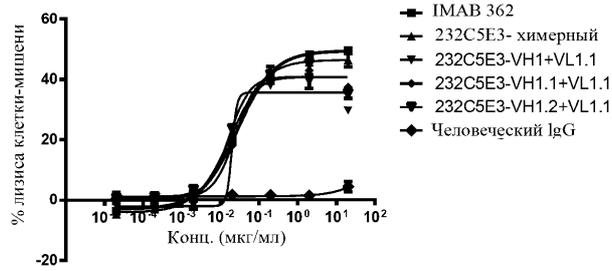
Фиг. 7F



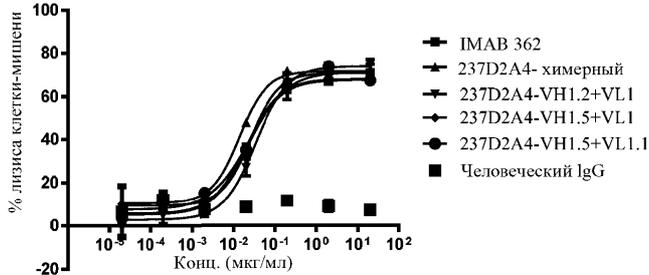
Фиг. 7G



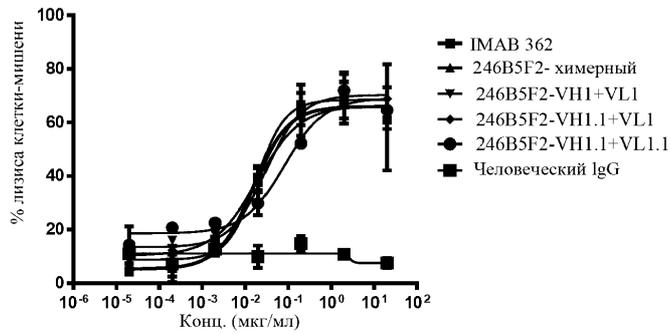
Фиг. 8А



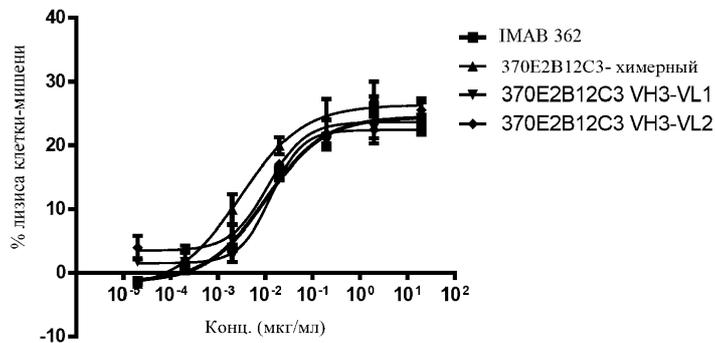
Фиг. 8В



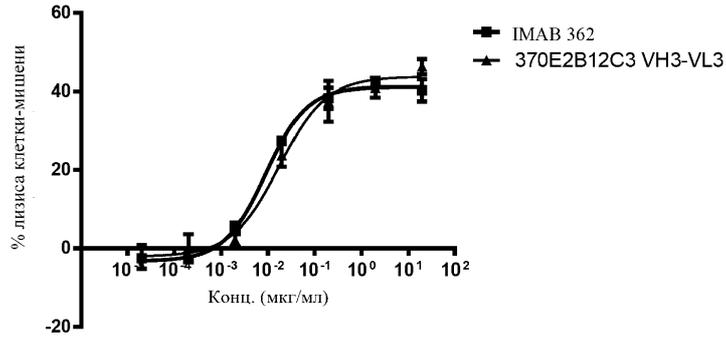
Фиг. 8С



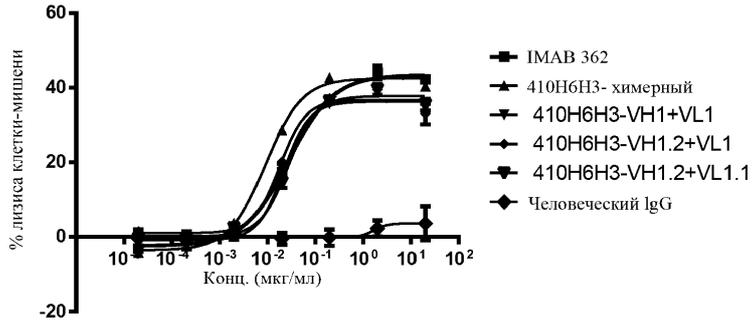
Фиг. 8D



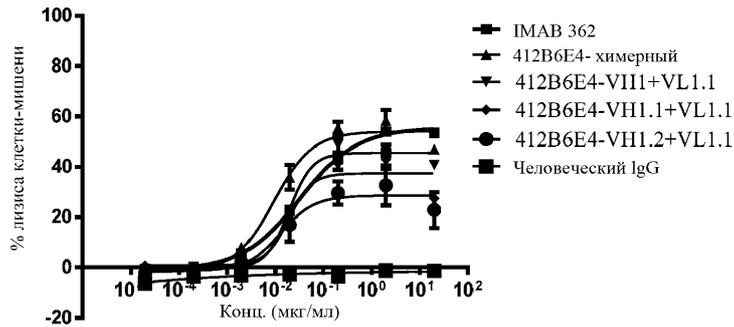
Фиг. 8Е



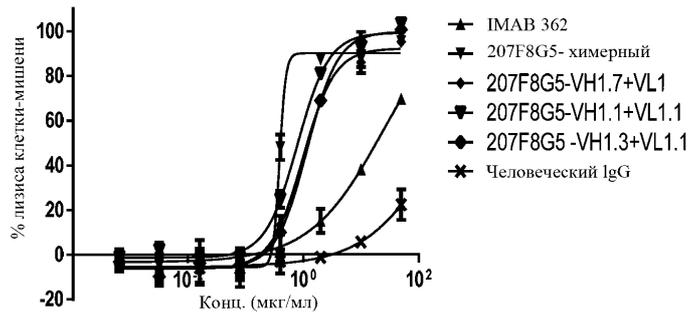
Фиг. 8F



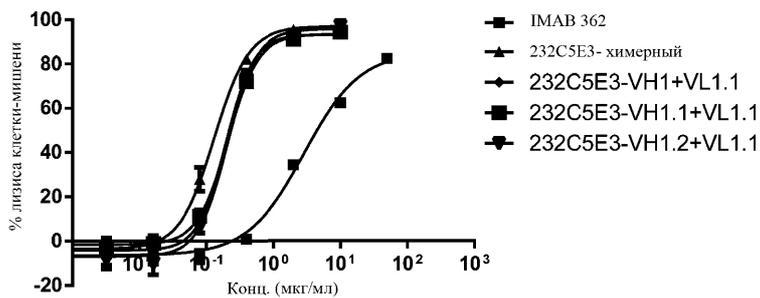
Фиг. 8G



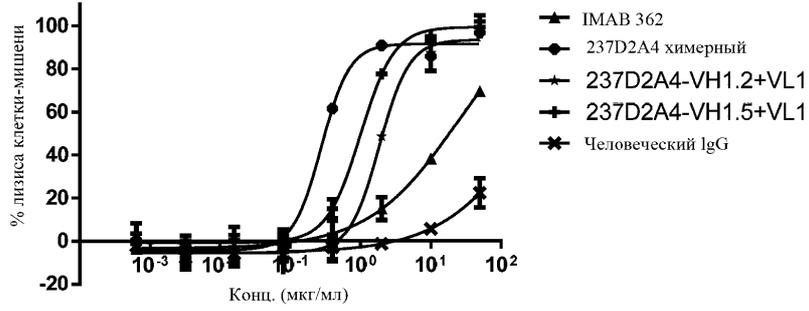
Фиг. 8H



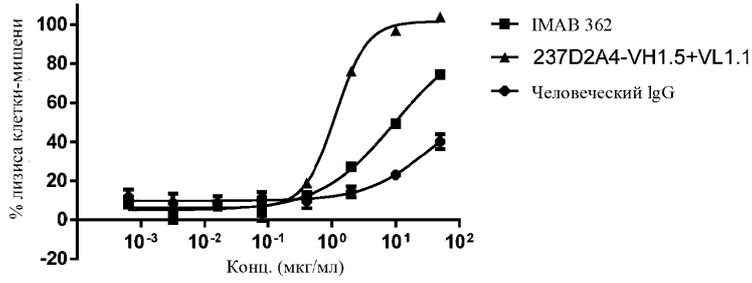
Фиг. 9A



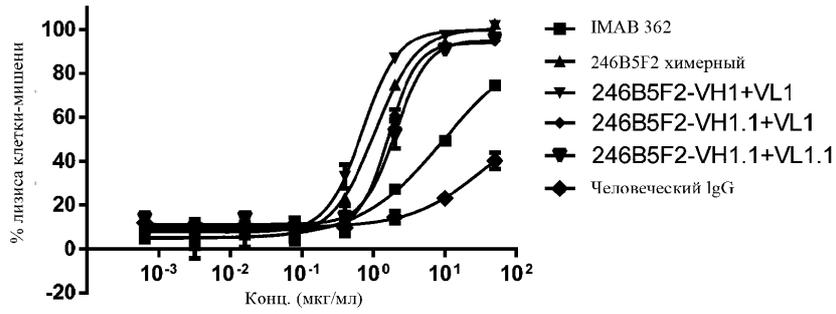
Фиг. 9B



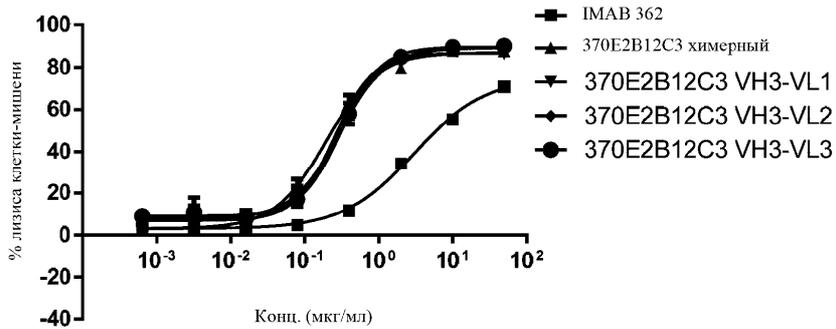
Фиг. 9С



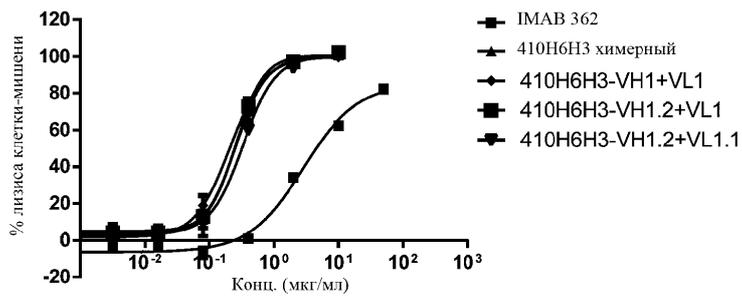
Фиг. 9D



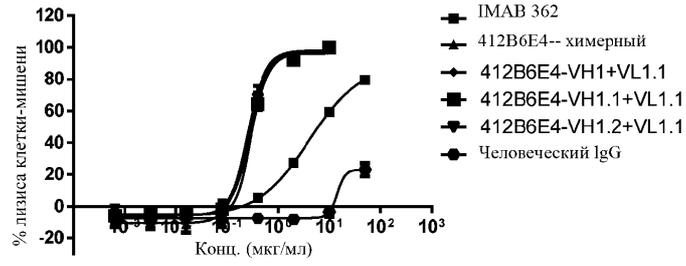
Фиг. 9E



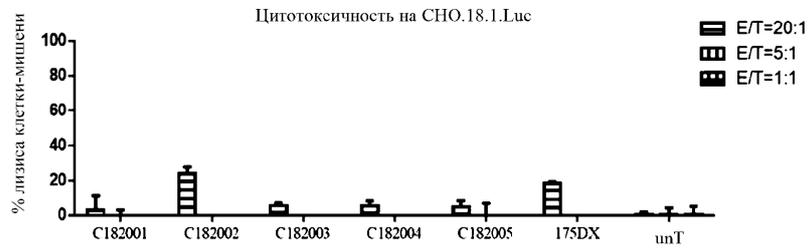
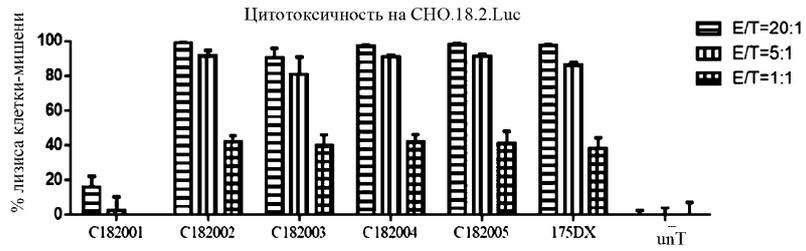
Фиг. 9F



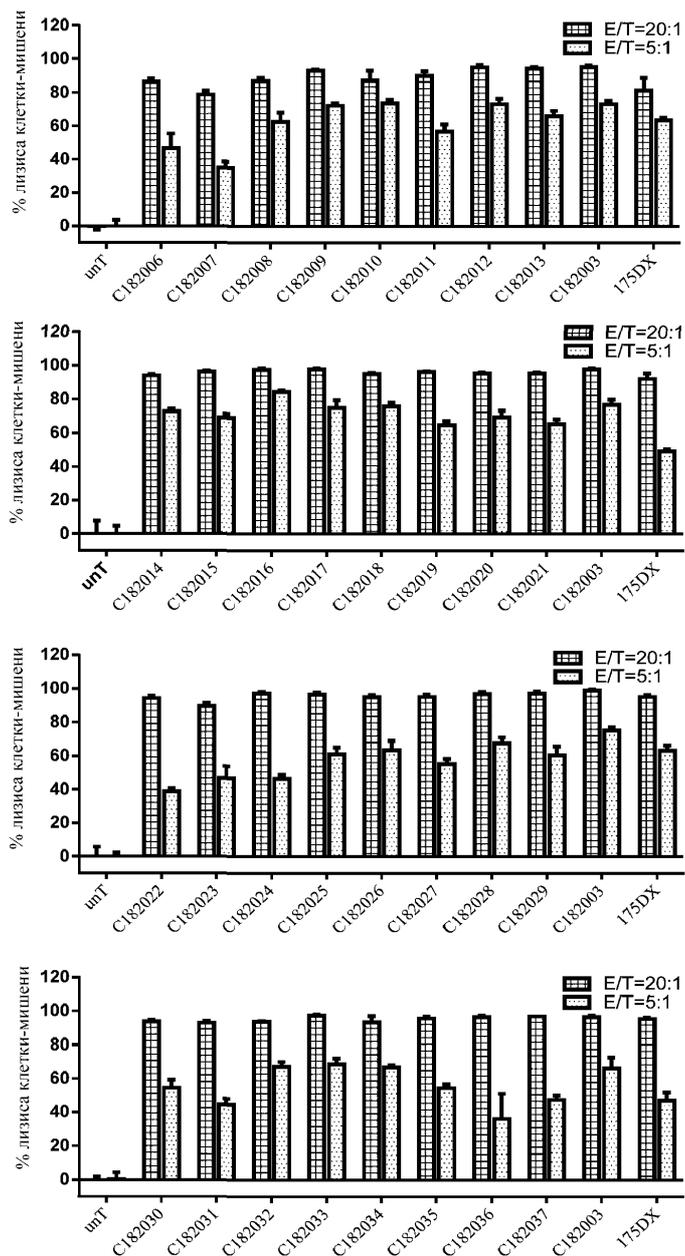
Фиг. 9G



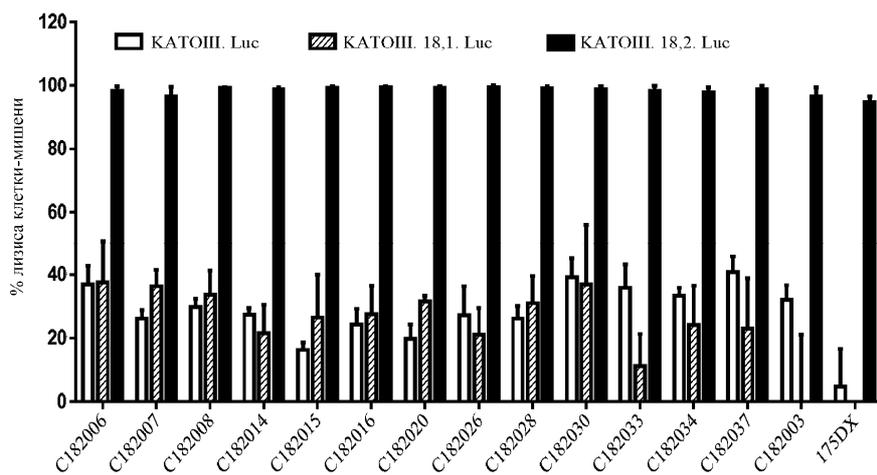
Фиг. 9Н



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2