(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.23

(22) Дата подачи заявки
2017.12.02

(51) Int. Cl. ***A61K 38/00*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

(54) СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

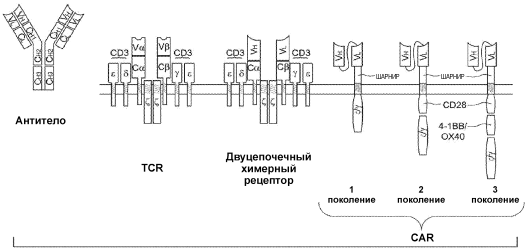
(31) **62/429,619; 62/429,597**
(32) **2016.12.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/064379**
(87) **WO 2018/102795 2018.06.07**
(88) **2018.07.12**

(71) Заявитель:
ЮНИВЕРСИТИ ОФ САУТЕРН КАЛИФОРНИЯ (US)

(72) Изобретатель:
Чаудхари Прит М. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены синтетические иммунные рецепторы (SIR), нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные SIR, способы получения и применения указанных SIR, например, для адоптивной клеточной терапии.



201991343 A1

201991343 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557434EA/026

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с разделом 35 Свода законов США 119 по предварительной заявке на патент США сер. № 62/429619, поданной 2 декабря 2016 г., и предварительной заявке на патент США № 62/429597, поданной 2 декабря 2016 г., содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылок.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение включает полипептиды, полинуклеотиды, экспрессионные конструкции синтетического иммунного рецептора (SIR); и применение иммунных эффекторных клеток (*например*, Т-клеток, NKT-клеток) и стволовых клеток, сконструированных для экспрессии синтетического иммунного рецептора (SIR). Согласно настоящему изобретению также предложены способы применения таких полипептидов, полинуклеотидов, экспрессионных конструкций и рекомбинантных клеток для лечения заболеваний и расстройств, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, рака, инфекционного заболевания, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, дегенеративного заболевания или комбинации вышеперечисленного.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0003] Вместе с настоящим документом подан перечень последовательностей, имеющий название «Sequence_ST25.txt», созданный 2 декабря 2017 г. и содержащий 77085242 байта данных, отформатированный на IBM-PC в операционной системе MS-Windows. Указанный перечень последовательностей включен в настоящий документ посредством ссылки полностью для любых целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0004] Стратегии активации иммунных клеток для селективного распознавания и уничтожения опухолей, то есть иммунотерапия рака, представляют собой высокоэффективный подход к терапии рака. Иммунотерапия с применением адоптивного переноса опухолеспецифических Т-клеток и модифицированных химерными

антигенными рецепторами (CAR) Т-клеток (CAR-Т-клеток) способствует устойчивому и полному регрессу заболевания у некоторых пациентов с метастатическим раком.

[0005] Несмотря на успешность применения CAR-Т-клеток, указанный подход имеет ряд ограничений. У большинства пациентов, отвечающих на сконструированные CAR-Т-клетки, избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов вызывает симптомы, которые включают лихорадку, гипотензию, гипоксемию, дисфункцию сердца, почечную недостаточность и электролитные аномалии, в совокупности называемые «синдромом высвобождения цитокинов» (СВЦ). В некоторых случаях терапия CAR может приводить к неврологическим симптомам, в том числе тремору и судорогам, и к летальному исходу. Стратегии противодействия СВЦ включают лечение иммуносупрессивными агентами и антителами к цитокинам для блокирования высвобождения цитокинов.

[0006] Кроме того, одна из наиболее значимых проблем для успешной иммунотерапии рака заключается в том, чтобы обеспечить персистенцию генетически модифицированных Т-клеток дольше нескольких месяцев после переноса. Это оказалось еще более сложной задачей в случае Т-клеток, модифицированных генами CAR.

[0007] Недавно проведенное молекулярное конструирование конструкций CAR с включением костимулирующих доменов CD28 или 41BB приводило к улучшению персистенции. Однако включение костимулирующего домена в конструкцию CAR приводит к нефизиологичной сигнализации через указанный рецептор. Некоторые CAR демонстрируют тоническую антиген-независимую сигнализацию, которая приводит к неограниченной клеточной активации, в итоге приводящей к апоптозу, избыточному высвобождению цитокинов независимо от когнатных антигенов, и иммунологическому истощению. Экспрессия некоторых CAR, содержащих тандемные сигнальные домены CD28 и CD3z, приводит к конститутивной активации и пролиферации трансдуцированных первичных Т-клеток человека, которая была связана с более низкой эффективностью *in vivo* (Frigaultetal.,2015). Один из обнаруженных механизмов, приводящих к фенотипу CAR с непрерывной пролиферацией Т-клеток, заключался в высокой плотности CAR на поверхности клетки

(Frigaultetal.,2015).

[0008] Т-клеточные рецепторы (TCR) экспрессируются на поверхности Т-клеток. У человека указанные рецепторы распознают комплексы, образующиеся между молекулами антигена лейкоцитов человека (HLA) и антигенными пептидами. Распознавание указанных пептидов приводит к активации иммунных функций Т-клеток.

[0009] В большинстве Т-клеток TCR представляет собой гетеродимер, содержащий альфа-цепь (α) и бета-цепь (β). β-цепь имеет две изоформы: Cβ2 (в 80% Т-клеток человека) и Cβ1 (в 20% Т-клеток человека). Каждая цепь TCR содержит N-концевой иммуноглобулиноподобный (Ig-подобный) вариабельный (V) домен и Ig-подобный константный (C) домен, который, в свою очередь, содержит трансмембранную область и короткие цитоплазматический концевой фрагмент на С-конце.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Согласно настоящему изобретению также предложена рекомбинантная экспрессионная система, содержащая любые из рекомбинантных полинуклеотидов, описанных в настоящем документе выше, которые коэкспрессируют с терапевтическим контролем, при этом указанный терапевтический контроль выбран из группы, состоящей из усеченного рецептора эпидермального фактора роста (tEGFR), усеченного рецептора эпидермального фактора роста viii (tEGFRviii), усеченного CD30 (tCD30), усеченного BCMA (tBCMA), усеченного CD19 (tCD19), CD34, тимидинкиназы, цитозиндезаминазы, нитроредуктазы, ксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, каспазы человека 8, каспазы человека 9, индуцируемой каспазы 9 (iCaspase), пуриновой нуклеозидфосфорилазы, линамаразы/линамарина/глюкозоксидазы, дезоксирибонуклеозидкиназы, пероксидазы хрена (HRP)/индол-3-уксусной кислоты (IAA), гамма-глутамилцистеинсинтетазы, CD20/альфа-CD20, химеры CD34/тимидинкиназы, dox-зависимой каспазы-2, мутантной тимидинкиназы (HSV-TKSR39), системы AP1903/Fas, химерного цитокинового рецептора (CCR), селективного маркера и их комбинаций. Согласно одному варианту реализации указанные tEGFR и tEGFRviii связывают что-либо одно или более из

рЭФР-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против рЭФР или его фрагмента, или их комбинации. Согласно другому варианту реализации указанный tCD30 связывает что-либо одно или более из CD30-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD30 или его фрагмента, или их комбинации. Согласно еще одному варианту реализации указанный tCD19 связывает что-либо одно или более из CD19-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD19 или его фрагмента, или их комбинации. Согласно другому варианту реализации указанный CD34 связывает что-либо одно или более из CD34-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD34 или его фрагмента, или их комбинации. Согласно еще одному варианту реализации указанный селективный маркер содержит что-либо одно или более из дигидроксифолатного рецептора (DHFR), мутантного DHFR, метилтрансферазы метилированной ДНК-(белок)-цистеин, инозинмонофосфатдегидрогеназы II (IMDHP2), пуромицинацетилтрансферазы (PAC), гена устойчивости к бластицидину, мутантного кальциневрина a/b (Can/b), CNa12, CNb30 или их комбинаций. Согласно другому варианту реализации указанный CCR содержит что-либо одно или более из (i) цитокина IL-7-линкера-IL 7Ra, (ii) цитокина IL-7-линкера-внеклеточного домена IL-7Ra-трансмембранного домена IL-7Ra-цитоплазматического домена IL2Rβ, (iii) цитокина IL-7 линкер-IL2Rβ; и (iv) их комбинаций. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанная рекомбинантная экспрессионная система содержит рекомбинантный полинуклеотид согласно настоящему описанию, который коэкспрессируется со вспомогательным модулем, причем указанный вспомогательный модуль выбран из группы, состоящей из 41BBL, CD40L, K13, MC159, cFLIP-L/MRITα, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, мутанта HTLV2 Tax-RS, FKBPx2-K13, FKBPx2-HTLV2-Tax, FKBPx2-HTLV2-Tax-RS, IL6R-304-vHH-Alb8-vHH, IL12f, PD1-4H1 scFV, PD1-5C4 scFV, PD1-4H1-Alb8-vHH, PD1-5C4-Alb8-vHH, CTLA4-Ипилимумаба-scFv, CTLA4-Ипилимумаба-Alb8-vHH, IL6-19A-scFV, IL6-19A-scFV-Alb8-vHH, sHVEM, sHVEM-Alb8-vHH, hTERT, Fx06, CD3z, CD3z-GGGS-

41BB, CD3-BBz, CD3-CD28z, слитого белка CD3-CD28-Lck, мшРНК, нацеленной на Brd4, химерного антигенного рецептора (CAR), hTERT, гепариназы, CAR, ингибиторной CAR и любой их комбинации. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий SIR, и один или более терапевтический контроль и/или один или более вспомогательный модуль соединены последовательностями нуклеотидов, кодирующими расщепляемый линкер. Согласно дополнительному варианту реализации указанный расщепляемый линкер представляет собой саморасщепляющийся расщепляемый линкер. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая сайт расщепления фурина или сайт, подобный сайту расщепления фурина, или его функциональный эквивалент. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, необязательно предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая гибкий линкер.

[0012] Согласно настоящему изобретению также предложен по меньшей мере один вектор, содержащий рекомбинантный полинуклеотид согласно описанию здесь и выше, отличающийся тем, что указанный вектор выбран из группы, состоящей из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, ретровирусного вектора, бакуловирусного вектора, вектора на основе транспозона «Спящая красавица» и вектора на основе транспозона PiggyBac. Согласно одному варианту реализации остов вектора имеет последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 870-875 и 876. Согласно другому варианту реализации указанный вектор содержит промотор, выбранный из промотора EF-1, промотора CMV IE (немедленно-ранних генов цитомегаловируса), промотора EF-1a, промотора убиквитина C, промотора MSCV LTR (длинного концевого повтора вируса стволовых клеток мыши) или фосфоглицераткиназного (PGK) промотора. Согласно дополнительному варианту реализации указанный промотор

EF-1 содержит последовательность из SEQ ID NO: 877 или последовательность, на 80-99% идентичную указанной. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный вектор представляет собой транскрибируемый *in vitro* вектор, или тем, что указанный вектор дополнительно содержит концевой поли(A)-фрагмент или 3'UTR.

[0013] Согласно настоящему изобретению предложен по меньшей мере один полипептид, кодируемый по меньшей мере одним рекомбинантным полинуклеотидом согласно настоящему описанию.

[0014] Согласно настоящему изобретению также предложена рекомбинантная клетка, которая экспрессирует указанный по меньшей мере один рекомбинантный полинуклеотид согласно описанию здесь и выше.

[0016] Согласно настоящему изобретению также предложена иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один полипептид или гетеродимер согласно описанию здесь и выше.

[0017] Согласно настоящему изобретению также предложена иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один рекомбинантный полинуклеотид согласно описанию здесь и выше.

[0018] Согласно настоящему изобретению также предложена иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один вектор согласно настоящему изобретению, описанный здесь и выше.

[0019] Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного любая иммунная клетка или стволовая клетка содержит совокупность полипептидов SIR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR нацелен на антиген, отличный от того, на который нацелен по меньшей мере один другой полипептид SIR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR нацелен на тот же антиген. Согласно другому или дополнительному

варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR отличается аффинностью связывания в отношении антигена, отличной от аффинности по меньшей мере одного другого полипептида SIR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанная иммунная клетка дополнительно содержит по меньшей мере один полипептид химерного антигенного рецептора (CAR). Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного антигенсвязывающий домен полипептида SIR нацелен на антиген, отличный от того, на который нацелен антигенсвязывающий домен указанного полипептида CAR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный полипептид CAR содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий сигнальный домен, однако не содержит первичного сигнального домена, или содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен, однако не содержит костимулирующего сигнального домена. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный полипептид CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из 4-1BB, CD28, CD27 или OX-40, или молекула CAR содержит первичный сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен CD3-зета. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный полипептид CAR представляет собой ингибиторный полипептид CAR, отличающийся тем, что указанный ингибиторный полипептид CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен ингибиторной молекулы, отличающийся тем, что указанная ингибиторная молекула выбрана из группы, состоящей из: PDl, PD-Ll, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный полипептид CAR дополнительно

содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен и/или внутриклеточный сигнальный домен, причем указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный сигнальный домен, содержащий функциональный домен CD3-зета, и костимулирующий сигнальный домен, содержащий функциональный домен 4-1BB или CD28, или оба указанных домена. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный полипептид CAR содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3077 - SEQ ID NO: 3083. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанная иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку человека, NK-клетку или стволовую клетку человека, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке, необязательно отличающуюся тем, что указанная Т-клетка является дефицитной по диацилглицеролкиназе (DGK), и/или Ikaros, и/или Brd4.

[0020] Согласно настоящему изобретению предложен способ получения SIR-экспрессирующей иммунной эффекторной клетки, включающий введение по меньшей мере одного вектора согласно настоящему описанию или по меньшей мере одного рекомбинантного полинуклеотида согласно настоящему описанию в иммунную эффекторную клетку или гематопоэтическую стволовую клетку или клетку-предшественник, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке, в условиях, обеспечивающих экспрессию полипептида SIR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный способ дополнительно включает a) получение популяции иммунных эффекторных клеток; и b) удаление Т-регуляторных клеток из указанной популяции, с получением таким образом популяции, истощенной по регуляторным Т-клеткам; при этом этапы a) и b) осуществляют до введения вектора или рекомбинантного полинуклеотида, кодирующего SIR, в популяцию. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного указанные регуляторные Т-клетки удаляют из популяции клеток с применением антитела против CD25 или антитела против GITR. Согласно другому или дополнительному варианту

реализации чего-либо из вышеперечисленного указанный способ дополнительно включает: a) получение популяции иммунных эффекторных клеток; и b) обогащение популяции по Р-гликопротеин-положительным (P-gp или Pgp; MDR1, ABCB1, CD243) клеткам, с получением таким образом популяции обогащенных по Р-гликопротеину (P-gp или Pgp; MDR1, ABCB1, CD243) клеток; при этом этапы a) и b) осуществляют до или после введения указанного вектора или рекомбинантного полинуклеотида, кодирующего SIR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из вышеперечисленного обогащение по Р-гликопротеин-положительным клеткам осуществляют с применением одного или более из способов, выбранных из группы, состоящей из: i) иммуноселекции с использованием одного специфического антитела к Р-гликопротеину или коктейля специфических антител к Р-гликопротеину, ii) окрашивания одним или более из флуоресцентных красителей, представляющих собой субстраты Р-гликопротеина, сложного тетраметилродаминметилового эфира (TMRM), адриамицина и актиномицина-D) в условиях, при которых Р-гликопротеин активен в качестве насоса, и обогащения по клеткам, которые в меньшей степени окрашиваются указанным красителем, iii) выбора клеток, устойчивых к фототоксическим соединениям, представляющих собой субстраты Р-гликопротеина, такие как что-либо одно или более из TH9402, гидрохлорида сложного метилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного этилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного октилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида н-бутилового сложного эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида н-бутилового сложного эфира 2-(6-этиламино-3-этил имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, или их производных или комбинаций, и iv) выбора клеток, которые устойчивы к цитотоксическим соединениям, представляющим собой субстраты Р-гликопротеина, таким как винкристин, винбластин, таксол, паклитаксел, митоксантрон, этопозид, адриамицин, даунорубицин и актиномицин-D.

[0021] Согласно настоящему изобретению предложен способ получения популяции РНК-сконструированных клеток, включающий введение *in vitro* транскрибируемой РНК или синтетической РНК в клетку или популяцию клеток, при этом указанная РНК содержит рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотиды согласно описанию в настоящем документе выше.

[0022] Согласно настоящему изобретению предложен способ обеспечения иммунитета против заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки или стволовой клетки, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке согласно настоящему описанию, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой аутологичную Т-клетку или аллогенную Т-клетку, или аутологичную NK-клетку или аллогенную NK-клетку, или аутологичную или аллогенную гематопоэтическую стволовую клетку, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке. Согласно одному варианту реализации в указанная аллогенная Т-клетка или аллогенная NK-клетка не экспрессирует или экспрессируют на низком уровне функциональный TCR или функциональный HLA.

[0023] Согласно настоящему изобретению также предложена композиция, содержащая иммунную эффекторную клетку или стволовую клетку, которая может генерировать иммунные эффекторные клетки, содержащие одну или более молекул синтетического иммунного рецептора (SIR) для применения в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность иммунной эффекторной клетки при лечении субъекта, страдающего заболеванием, ассоциированным с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, или при предотвращении заболевания у субъекта с повышенным риском заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, отличающаяся тем, что: (i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5,

CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области

кластеризации точечных разрывов (BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозила GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого T-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых

генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR,

антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT, (ii) указанный агент, который увеличивает эффективность иммунной клетки, выбран из одного или более из: ингибитора протеинфосфатазы; ингибитора киназы (*например*, ингибитора PI3K/AKT или ингибитора mTOR); цитокина; ингибитора иммунной ингибиторной молекулы; агента, который уменьшает уровень или активность клетки TREG; агента, который увеличивает пролиферацию и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; хемокина; агента, который усиливает экспрессию SIR; агента, который позволяет регулировать экспрессию или активность SIR; агента, который позволяет контролировать выживание и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; агента, который контролирует побочные эффекты SIR-модифицированных клеток; ингибитора Brd4; агента, который доставляет терапевтический агент (*например* sHVEM) или профилактический агент к месту заболевания; агента, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен SIR; и антагониста аденозиновых рецепторов A2a.

[0024] Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предотвращения заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, содержащей молекулу синтетического иммунного рецептора (SIR), в комбинации с агентом, который

увеличивает эффективность иммунной клетки, отличающийся тем, что: (i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5, CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемым CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа(CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных

клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов (BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного

с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминил-трансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5

(FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, Lewis Ag, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT, (ii) указанный агент, который увеличивает эффективность иммунной клетки, выбран из одного или более из: ингибитора протеинфосфатазы; ингибитора киназы; цитокина; ингибитора иммунной ингибиторной молекулы; агента, который уменьшает уровень или активность клетки TREG; агента, который увеличивает пролиферацию и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; хемокина; агента, который усиливает экспрессию SIR; агента, который позволяет регулировать экспрессию или активность SIR; агента, который позволяет контролировать выживание и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; агента, который контролируют побочные эффекты SIR-модифицированных клеток; ингибитора Brd4; агента, который доставляет терапевтический агент (*например* sHVEM) или профилактический агент к месту заболевания; агента, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен SIR; и антагониста

аденозиновых рецепторов A2a, с лечением таким образом указанного субъекта или предотвращения заболевания у указанного субъекта.

[0025] Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предотвращения заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, содержащей молекулу синтетического иммунного рецептора (SIR), отличающийся тем, что: (i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5, CD19; CD123; CD22; CD23, CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа(CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена (Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора

роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа (FRa или FR1); рецептора фолиевой кислоты бета (FRb); рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозида (OAcGD2); \эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-

тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CyplB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка A-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства

лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса); фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, KSHV K8.1, KSHV-gH, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3) и десмоглеина 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT; и (ii) антигенсвязывающий домен молекулы SIR обладает аффинностью связывания, по меньшей мере в 5 раз меньшей, чем аффинность антитела, из которого происходит антигенсвязывающий домен.

[0026] Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений заболевание, ассоциированное с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, предракового состояния, рака и не связанного с раком показания, ассоциированных с экспрессией

ассоциированного с заболеванием антигена. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанный рак представляет собой гематологический рак, выбранный из одного или более из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острых лейкозов, острого лимфоидного лейкоза (ОЛЛ), В-клеточного острого лимфоидного лейкоза (В-ОЛЛ), Т-клеточного острого лимфоидного лейкоза (Т-ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, новообразования из бластных плазмацитоидных дендритных клеток, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лейкоза ворсистых клеток, мелкоклеточной или крупноклеточной фолликулярной лимфомы, злокачественных лимфопролиферативных состояний, MALT-лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, множественной миеломы, миелодисплазии и миелодиспластического синдрома, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмобластной лимфомы, новообразования из плазмацитоидных дендритных клеток, макроглобулинемии Вальденстрема или предлейкоза. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанный рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, рака печени, немелкоклеточной карциномы легкого, рака тонкого кишечника, рака пищевода, меланомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или интраокулярной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичка, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечной железы, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС),

первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, рака клеток Меркеля, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, индуцированного факторами окружающей среды рака, комбинаций указанных видов рака и очагов поражения метастазами указанных видов рака. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанное заболевание ассоциировано с инфекцией вирусом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирусом, аденоассоциированным вирусом, вирусом ВК, герпесвирусом человека 6, герпесвирусом человека 8, вирусом гриппа, вирусом парагриппа, вирусом птичьего гриппа, коронавирусами MERS и SAR, вирусом Конго-крымской геморрагической лихорадки, риновирусом, энтеровирусом, вирусом Денге, вирусом Западного Нила, вирусом Эбола, вирусом Марбург, вирусом лихорадки Ласса, вирусом Зика, PCB, вирусом кори, вирусом эпидемического паротита, риновирусом, ветряночным вирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2, вирусом ветряной оспы, ВИЧ-1, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом гепатита, энтеровирусом, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусами Нипах и лихорадки долины Рифт, вирусом японского энцефалита, полиомавирусом клеток Меркеля, или ассоциировано с инфекцией туберкулезными микобактериями, видами атипичных микобактерий, Pneumocystis jirovecii, токсоплазмозом, риккетсиями, нокардиями, аспергиллами, мукоровыми грибами или видами Candida. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанное заболевание представляет собой иммунное или дегенеративное заболевание, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, анкилозирующий спондилит, тиреоидит Хашимото, СКВ, саркоидоз, склеродермию, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь «трансплантат против хозяина» или болезнь Альцгеймера. Согласно

другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений (i) указанный ингибитор протеинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-1 и/или ингибитор SHP-2; (ii) указанный ингибитор киназы выбран из одного или более из ингибитора CDK4, ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора MNK или двойного ингибитора P13K/mTOR; (iii) указанный агент, который ингибирует иммунную ингибиторную молекулу, содержит антитело или фрагмент антитела, ингибиторную нуклеиновую кислоту, короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (CRISPR), эффекторную нуклеазу, подобную активаторам транскрипции (TALEN) или эндонуклеазу с цинковыми пальцами (ZFN), которая ингибирует экспрессию ингибиторной молекулы; (iv) указанный агент, который уменьшает уровень или активность клеток T-REG, выбран из циклофосфамида, антитела против GITR, истощающего антитела к CD25 или их комбинации; и/или (v) ингибитор Brd4 выбран из JQ1, MS417, OTXO15, LY 303511 и ингибитора Brd4 согласно описанию в US 20140256706 A1; или их производных. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанная иммунная ингибиторная молекула выбрана из группы, состоящей из PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанный агент, который ингибирует ингибиторную молекулу, содержит первый полипептид, содержащий ингибиторную молекулу или ее фрагмент, и второй полипептид, который обеспечивает поступление положительного сигнала в клетку, при этом указанные первый и второй полипептиды экспрессируются на содержащих SIR иммунных клетках, причем (i) указанный первый полипептид содержит PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5, или их фрагмент; и/или (ii) указанный второй полипептид содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен. Согласно другому или дополнительному варианту реализации

любых из вышеперечисленных способов или применений указанный первичный сигнальный домен содержит функциональный домен CD3-зета; и/или указанный костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный домен белка, выбранного из 41BB, CD27 и CD28. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений цитокин выбран из IL- 15 или IL-21, или представлен обоими цитокинами. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений иммунную эффекторную клетку, содержащую молекулу или молекулы SIR, и указанный агент, который увеличивает эффективность иммунной эффекторной клетки, вводят по существу одновременно или последовательно. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений иммунную клетку, содержащую молекулу SIR, вводят в комбинации с молекулой, нацеленной на GITR и/или модулирующей функцию GITR. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанную молекулу, нацеленную на GITR и/или модулирующую функцию GITR, вводят до введения SIR-экспрессирующей клетки или популяции клеток, или до проведения афереза. Согласно другому или дополнительному варианту реализации любых из вышеперечисленных способов или применений указанный субъект представляет собой человека.

[0027] Согласно настоящему изобретению также предложена композиция, содержащая по меньшей мере один полинуклеотид согласно настоящему описанию, молекулу полипептида SIR согласно настоящему описанию, вектор согласно настоящему описанию или клетку согласно настоящему описанию; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0028] Согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид согласно настоящему описанию, молекулу полипептида SIR согласно настоящему описанию, вектор согласно настоящему описанию или клетку согласно настоящему описанию и/или композицию согласно настоящему описанию.

[0029] Согласно настоящему изобретению также предложен

рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий синтетический иммунный рецептор, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 900-2264, SEQ ID NO: 4531-6013, SEQ ID NO: 7519-8160, SEQ ID NO: 8803-9230, SEQ ID NO: 9659-9856, SEQ ID NO: 10474-12041, SEQ ID NO: 15786-16011, SEQ ID NO: 16240-16465, SEQ ID NO: 16694-16926, SEQ ID NO: 17162 - SEQ ID NO: 17394, SEQ ID NO: 17864-17979, SEQ ID NO: 18321-18322, SEQ ID NO: 18242-18259, SEQ ID NO: 18280-18588, SEQ ID NO: 18899, SEQ ID NO: 18915-18916, или последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности нуклеотидов, кодирующей синтетический иммунный рецептор, представленной в любой из последовательностей SEQ ID NO: 900-2264, SEQ ID NO: 4531-6013, SEQ ID NO: 7519-8160, SEQ ID NO: 8803-9230, SEQ ID NO: 9659-9856, SEQ ID NO: 10474-12041, SEQ ID NO: 15786-16011, SEQ ID NO: 16240-16465, SEQ ID NO: 16694-16926, SEQ ID NO: 17162 - SEQ ID NO: 17394, SEQ ID NO: 17864-17979, SEQ ID NO: 18321-18322, SEQ ID NO: 18242-18259, SEQ ID NO: 18280-18588, SEQ ID NO: 18899 и SEQ ID NO: 18915-18916.

[0030] Согласно настоящему изобретению также предложена последовательность аминокислот, кодирующая полипептид синтетического иммунного рецептора, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3135-4498, SEQ ID NO: 6044-7518, SEQ ID NO: 8161-8802, SEQ ID NO: 9231-9658, SEQ ID NO: 9873-10070, SEQ ID NO: 12431-13998, SEQ ID NO: 16013-16238, SEQ ID NO: 16467-16692, SEQ ID NO: 16928-17160, SEQ ID NO: 17396-17628, SEQ ID NO: 17981-18096, SEQ ID NO: 18239-18240, SEQ ID NO: 18261-18278, SEQ ID NO: 18590-18898, SEQ ID NO: 18900 и SEQ ID NO: 18919-18920 или последовательность, по меньшей мере на 75% идентичная последовательности аминокислот, кодирующей полипептид синтетического иммунного рецептора, представленной в любой из SEQ ID NO: 3135-4498, SEQ ID NO: 6044-7518, SEQ ID NO: 8161-8802, SEQ ID NO: 9231-9658, SEQ ID NO: 9873-10070, SEQ ID NO: 12431-13998, SEQ ID NO: 16013-16238, SEQ ID NO: 16467-16692, SEQ ID NO: 16928-17160, SEQ ID NO: 17396-17628, SEQ ID NO: 17981-18096, SEQ ID NO: 18239-18240, SEQ ID NO: 18261-18278, SEQ ID NO: 18590-18898, SEQ ID NO: 18900 и SEQ ID NO: 18919-18920.

[0031] Подробные описания одного или более вариантов реализации настоящего изобретения приведены в прилагаемых чертежах и в описании ниже. Другие признаки, предметы изобретения и преимущества, обеспечиваемые настоящим изобретением, будут очевидны из описания, чертежей и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0032] На **фиг. 1** схематически изображены антитело, TCR, двуцепочечный химерный рецептор и разные поколения CAR.

[0033] На **фиг. 2** приведен пример векторной конструкции согласно настоящему описанию.

[0034] **На фиг. 3A-Q** приведены изображения различных форматов, которые могут иметь SIR согласно настоящему описанию при экспрессии. На указанных изображениях каждый TCR из пары TCR соединен со связывающим доменом vH или vL. Согласно другим вариантам реализации каждый TCR может быть соединен с доменом vHH, а не с vH или vL.

[0035] На **фиг. 4A-Q** приведены изображения различных форматов, которые могут иметь SIR согласно настоящему описанию при экспрессии. На указанных изображениях один TCR из пары TCR соединен с vH или vL, а vH или vL, соответственно, соединен с противоположным vH или vL. Хотя на панели (A) показан vL, соединенный с цепью TCRb, понятно, что ориентация на всех изображениях на панелях (A)- (Q) может быть изменена таким образом, что на панели (A) vL будет соединен с TCRa; *и т.п.*

[0036] На **фиг. 5A-Q** приведены изображения различных форматов, которые могут иметь SIR согласно настоящему описанию при экспрессии. В указанных конструкциях SIR основаны на однодоменных антителах (vHH), которые связываются только с одной из двух константных цепей TCR, а другая цепь остается пустой. Примером такой конструкции является CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC [SEQ ID NO: 1715]. Могут быть получены аналогичный конструкции на основе других неиммуноглобулиновых связывающих доменов вместо домена vHH. Например, такие неиммуноглобулиновые связывающие домены могут быть основаны на аффителах, дарпинах, аутоантигенах

(*например* Dsg3), лигандах (*например,* MPL или TRAIL) или рецепторах (*например,* CD16).

[0037] На **фиг. 6A-Q** приведены изображения различных форматов, которые могут иметь SIR согласно настоящему описанию при экспрессии. В указанных конструкциях SIR содержат два разных типа антигенсвязывающих доменов, которые структурно различаются. Согласно одному примеру один антигенсвязывающий домен содержит однодоменное антитело (vHH), тогда как другой антигенсвязывающий домен содержит scFV-фрагмент в ориентации vL-линкер-vH, или в ориентации vH-линкер-vL. Согласно другому примеру один антигенсвязывающий домен содержит однодоменное антитело (vHH), тогда как другой антигенсвязывающий домен содержит рецептор (*например,* CD16). Согласно другому примеру один антигенсвязывающий домен содержит однодоменное антитело (vHH), тогда как другой антигенсвязывающий домен содержит аффитело. Преимущество применения двух разных типов антигенсвязывающих доменов заключается в том, что они с меньшей вероятностью будут влиять друг на друга. Первый антигенсвязывающий домен (*например,* vHH) может быть направлен на один антиген, а второй антигенсвязывающий домен (*например,* scFV-фрагмент) может быть направлен на другой антиген. Как вариант, они оба могут быть направлены на один и тот же антиген для увеличения авидности.

[0038] На **фиг. 7A-Q** приведены изображения различных форматов, которые могут принимать SIR согласно настоящему описанию при экспрессии. В указанных конструкциях SIR основаны на двух scFV-фрагментах. Указанные два scFv-фрагмента могут быть направлены на два разных антигена (*например,* CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (040716-B04) [SEQ ID NO: 1028]). Как вариант, они оба могут быть направлены на один и тот же антиген для увеличения авидности (*например,* CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (020216-B07) [SEQ ID NO: 1026]). scFV может быть представлен форматом vH-линкер-vL или vL-линкер-vH.

[0039] На **фиг. 8A-T** приведены изображения различных форматов, которые могут иметь SIR согласно настоящему описанию

при экспрессии. В некоторых конструкциях SIR scFv-фрагмент, который состоит из сигнального пептида (*например*, происходящего из сигнального пептида CD8 человека), слит внутри рамки с областью vL, Gly-Ser- линкером (GGGGSx3), а область vH слита с любой из цепей Cα, Cβ, пре-Cα, Cδ или Cγ и без комплементарной цепи.

[0040] На **фиг. 9A-B** представлен NLuc-анализ для измерения экспрессии CAR в клетках 293FT. Нетрансфицированные клетки 293FT и трансфицированные CD19 (FMC63-BBZ-PAC) и 161-BBZ-PAC CAR клетки 293FT инкубировали с супернатантами CD19-GGSG-NLuc-AcV5 и MPL-GGSG-NLuc-AcV5 с последующим промыванием ФСБ и измерением активности NLuc с применением коэлентеразина (CTZ; Nanolight), разведенного в ФСБ. Люминесценцию количественно определяли с применением планшет-ридера BioTek. Данные представлены средними значениями для лунок с тремя повторностями +/- стандартное отклонение (SD).

[0041] На **фиг. 10** показано сильное связывание Т-клеток, экспрессирующих рецепторы CAR 161(vL+vH)-Myc-BBz-PAC R07, 175(vL+vH)-Myc-28z-PAC Q04, VB22(vL+vH)-Myc-28z-PAC B06, и умеренное связывание Т-клеток, экспрессирующих 161(vL+vH)-Myc-28z-PAC Z07, AB317(vL+vH)-Myc-28z-PAC T04 и 12E10(vL+vH)-Myc-28z-PAC B06, с супернатантом MPL-GGSG-NLuc AcV5, тогда как на неинфицированных Т-клетках или Т-клетках, экспрессирующих контрольный CAR 4C3(vL+vH)-Myc-28z-PAC, не наблюдалось значимого связывания. Аналогичным образом, не наблюдалось специфического связывания на каких-либо MPL CAR-Т-клетках с супернатантом CD19-GGSG-NLuc-AcV5, демонстрируя таким образом специфичность указанного анализа.

[0042] На **фиг. 11** приведен график, демонстрирующий, что SIR, содержащие константные области TCRα и TCRβ, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа («WT»), не способны к эффективной экспрессии в первичных Т-клетках человека. И напротив, SIR, содержащие кодон-оптимизированные цепи TCRa/b человека, несущие дополнительный остаток цистеина, способствующий образованию межцепочечных дисульфидных связей,

эффективно экспрессируются. Муринизация константных цепей TCRα/β человека, как видно на примере SIR (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], приводит к дополнительному повышению экспрессии SIR. Кроме того, как видно на примере конструкций (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] и (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622], scFv-фрагменты могут быть экспрессированы в слитом с константной областью TCRa виде, если они коэкспрессируются с константной цепью TCRb, даже если TCRb не несет какого-либо антигенсвязывающего фрагмента

[0043] На **фиг. 12** показан способ получения пулов SIR с требуемой или разнообразной связывающей аффинностью.

[0044] На **фиг. 13A-B** представлен репрезентативный FACS-анализ. (**A**) контрольные клетки Jurkat-NFAT-GFP или указанные клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD19 (ID клона 051716-I08), MPL (ID клона: 040716-A07) и BCMA (ID клона: 011116-A07), инкубировали с клетками RAJI (наверху), HEL (в середине) или U266 (внизу), соответственно. Индукция экспрессии GFP очевидна при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP с соответствующими целевыми клетками. (**B**) клетки Jurkat, экспрессирующие SIR, нацеленные на CDH6 (ID клона: 051716-J05), CD276 (ID клона: 050516-Q06) и Her2/neu (ID клона: 050516-I03), инкубировали с клетками SKOV3 (наверху) и MC7 (в середине и внизу), соответственно. Индукция экспрессии GFP очевидна при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP с соответствующими целевыми клетками.

[0045] На **фиг. 14** приведены примеры результатов применения ретровирусного вектора для экспрессии SIR согласно настоящему описанию.

[0046] На **фиг. 15** представлены результаты применения вектора на основе транспозона «Спящая красавица»; клетки Jurkat-NFAT-GFP, трансфицированные конструкцией pSBbi-puro-FMC63vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A [010616-B01](SEQ ID NO: 875) демонстрировали индукцию GFP при совместном культивировании с соответствующей целевой линией клеток RAJI.

[0047] На **фиг. 16** показана более низкая экспрессия на клеточной поверхности Bu12 SIR (CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-

opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021] по сравнению с Bu12 CAR CD8SP-CD19Bu12-(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (082815-P08) [SEQ ID NO: 4503] на Т-клетках по оценке с применением окрашивания АФЦ-MYC-АФЦ и биотином-белком-L и АФЦ-стрептавидином, соответственно.

[0048] На **фиг. 17** показана выживаемость мышей NSG, которым инъецировали клетки RAJI, получавших Т-клетки, экспрессирующие направленные на CD19 SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] и CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021], в сравнении с направленным на MPL контрольным SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID 1112].

[0049] На **фиг. 18** показана индукция GFP совместными культурами клеток Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующими конструкцию согласно настоящему описанию, с гранулами с белком L.

[0050] На **фиг. 19A-D** показано, что совместное культивирование с клетками 293-(белок L)-II приводило к выраженной индукции экспрессии GFP в клетках Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующих (**B**) CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501], (**C**) CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (092916-E07) [SEQ ID NO: 1253] и (**D**) CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622] конструкции SIR.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0051] В настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе, в том числе с уточнением «указанный(ая,ое)», включают соответствующие термины во множественном числе, если иное явным образом не следует из контекста. Соответственно, например, упоминаемая «клетка» включает совокупность таких клеток, а упоминаемый «указанный полинуклеотид» включает один или более полинуклеотидов; и т.д.

[0052] Далее, союз «или» означает «и/или», если не указано иное. Аналогичным образом, термины «содержат», «содержит»,

«содержащий», «включают», «включает» и «включающий» являются взаимозаменяемыми и не предназначены для ограничения.

[0053] Следует также понимать, что, как будет понятно специалистам в данной области техники, при использовании в описаниях различных вариантов реализации термина «содержащий», в некоторых специфических случаях вариант реализации может быть также описан с использованием выражения «состоящий по существу из» или «состоящий из».

[0054] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, соответствующие общеизвестным специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В источниках: Allen *et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy 22nd ed.,* Pharmaceutical Press (September 15, 2012); Hornyak *et al., Introduction to Nanoscience and Nanotechnology*, CRC Press (2008); Singleton and Sainsbury, *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3rd ed., revised ed.,* J. Wiley & Sons (New York, NY 2006); Smith, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 7th ed.,* J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); Singleton, *Dictionary of DNA and Genome Technology 3rd ed.,* Wiley-Blackwell (November 28, 2012)); и Green and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4th ed.,* Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012)) специалист в данной области техники найдет общие описания для многих терминов, используемых в настоящем документе. Способы получения антител описаны в источниках: Greenfield, *Antibodies A Laboratory Manual 2nd ed.,* Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor NY, 2013); Köhler and Milstein, *Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion*, Eur. J. Immunol. 1976 Jul, 6(7):511-9; Queen and Selick, *Humanized immunoglobulins*, патент США №5585089 (декабрь 1996 г.); и Riechmann *et al., Reshaping human antibodies for therapy*, Nature 1988 Mar 24, 332(6162):323-7. Все заголовки и подзаголовки в настоящем документе служат исключительно для удобства чтения и не должны быть истолкованы как ограничивающие

настоящее изобретение. Хотя при практической реализации или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие упоминаемые в настоящем документе источники включены в него полностью посредством ссылки. В случае конфликта решающее значение будет иметь настоящее описание, в том числе приведенные здесь определения. Кроме того, указанные материалы, способы и специфические примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения.

[0055] Синтетические иммунные рецепторы (SIR) согласно настоящему описанию содержат антигенсвязывающий домен (*например*, антитело или фрагмент антитела), который может, например, связываться с антигеном MHC-зависимым или MHC-независимым образом. Обычно пептиды, происходящие из эндогенных белков, заполняют «карманы» молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) класса I, и их распознают Т-клеточные рецепторы (TCR) на CD8+ Т-лимфоцитах. Комплексы MHC класса I конститутивно экспрессируют все ядросодержащие клетки. При раке комплексы вирус-специфических и/или опухолеспецифических пептидов с MHC представляют собой уникальный класс мишеней для иммунотерапии на поверхности клеток. TCR-подобные антитела, нацеленные на пептиды, происходящие из вирусных или опухолевых антигенов, были описаны в контексте лейкоцитарного антигена человека (HLA)-A1 или HLA-A2 (см., например, Sastry *et al.*, J Viral. 2011 85(5):1935-1942; Sergeeva *et al.*, Blood, 2011, 117(16):4262-4272; Verma *et al.*, Jlmmunol, 2010, 184(4):2156-2165; Willemsen *et al.*, Gene Ther., 2001, 8(21):1601-1608; Dao *et al.*, Sci Transl Med., 2013, 5(176):176ra33; Tassev *et al.*, Cancer Gene Ther., 2012, 19(2):84-100). Например, TCR-подобное антитело может быть идентифицировано в результате скрининга библиотеки, такой как библиотека фагового дисплея scFv человека.

[0056] Согласно настоящему изобретению в целом предложены синтетические иммунные рецепторы (SIR), содержащие сайты связывания антигенов, функционально связанные с доменом Т-

клеточного рецептора. Согласно настоящему изобретению также предложены одна или более рекомбинантных конструкций нуклеиновой кислоты, содержащих последовательности, кодирующие SIR, отличающиеся тем, что указанный SIR содержит один или более антигенсвязывающих доменов (*например,* антитело, фрагмент антитела, неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен, аутоантиген, лиганд или рецептор), которые связываются с антигенами или целевой молекулой (согласно дополнительному описанию ниже в настоящем документе) и соединены с одной или более константных цепей Т-клеточного рецептора (включая их мутанты или варианты). Указанный(ые) антигенсвязывающий(ие) домен(ы) SIR специфически связываются с одним или более ассоциированными с заболеванием антигенами или когнатными антигенами, описанными в настоящем документе, при этом кодирующая последовательность каждого из указанных антигенсвязывающих доменов функционально связана с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей каждую из константных цепей Т-клеточного рецептора, с которыми она соединена, с обеспечением таким образом функциональной экспрессии указанного антигенсвязывающего домена вместе с константной цепью Т-клетки. Согласно некоторым вариантам реализации SIR может содержать единственный антигенсвязывающий домен, присоединенный к одной константной цепи Т-клеточного рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит два антигенсвязывающих домена, каждый из которых соединен с отдельной константной цепью Т-клеточного рецептора. Например, антигенсвязывающий домен 1 соединен с константной цепью Т-клеточного рецептора альфа (TCRα), составляя «функциональную единицу 1», и антигенсвязывающий домен 2 соединен с константной цепью Т-клеточного рецептора β (TCRβ), составляя «функциональную единицу 2». Две функциональные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке для придания им функциональной активности (*например,* при гетеродимеризации). Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит антигенсвязывающий домен, соединенный внутри рамки с одной константной цепью Т-клеточного

рецептора (функциональная единица 1), однако коэкспрессируемый вместе с второй константной цепью Т-клеточного рецептора. Назначение второй константной цепи Т-клеточного рецептора в таких SIR заключается в облегчении экспрессии на клеточной поверхности функциональной единицы 1 (*например,* антигенсвязывающего домена 1, соединенного с константной цепью Т-клеточного рецептора). Соответственно, вторая константная цепь Т-клеточного рецептора может быть экспрессирована отдельно или экспрессирована в виде слитого белка, несущего эпитопную метку (*например,* MYC, V5, AcV5, G4Sx2, StrepTagII и т.п.) или экспрессирована в виде слитого белка, несущего любой нерелевантный фрагмент белка (*например*, фрагмент vL или vH), который не влияет на сборку и функцию функциональной единицы 1. Например, SIR может содержать антигенсвязывающий домен 1, функционально связанный внутри рамки с константной цепью Т-клеточного рецептора альфа (TCRα), и пустую (*т.е.* без антигенсвязывающего домена) константную цепь Т-клеточного рецептора β (TCRβ). Две функциональные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке для придания им функциональной активности. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют путем трансфекции одним полинуклеотидом, который кодирует обе функциональные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двумя разными полинуклеотидами, каждый из которых кодирует одну функциональную единицу. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR инсертируют в один геномный локус, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы инсертируют в два геномных локуса. Например, согласно некоторым вариантам реализации обе функциональные единицы могут быть инсертированы в локус константной цепи TCRα (TRAC) и экспрессированы в виде единственного полинуклеотида. Согласно другим вариантам реализации функциональная единица 1 может быть инсертирована в

локус константной цепи TCRα (TRAC), тогда как функциональная единица 2 может быть инсертирована в локус константной цепи TCR-бета-1 (TRBC1). Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют путем трансфекции одним полинуклеотидом, который кодирует обе функциональные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двумя разными полинуклеотидами, каждый из которых кодирует одну функциональную единицу. Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит антигенсвязывающий домен, который соединен внутри рамки с одной константной цепью Т-клеточного рецептора (функциональная единица 1), однако коэкспрессируется с второй константной цепью Т-клеточного рецептора. Назначение второй константной цепи Т-клеточного рецептора в таких SIR заключается в облегчении экспрессии на поверхности клеток функциональной единицы 1 (*например,* антигенсвязывающего домена 1, соединенного с константной цепью Т-клеточного рецептора). Соответственно, вторая константная цепь Т-клеточного рецептора может быть экспрессирована отдельно или экспрессирована в виде слитого белка, несущего эпитопную метку (*например,* MYC, V5, AcV5, G4Sx2, StrepTagII и т.п.), или экспрессирована в виде слитого белка, несущего любой нерелевантный фрагмент белка (*например*, фрагмент vL или vH), который не влияет на сборку и функцию функциональной единицы 1. Например, SIR может содержать антигенсвязывающий домен 1, функционально связанный внутри рамки с константной цепью Т-клеточного рецептора альфа (TCRα), и пустую (*т.е.* без антигенсвязывающего домена) константную цепь Т-клеточного рецептора β (TCRβ). Две функциональные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке для придания им функциональной активности. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют с использованием одного вектора, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют в одних и тех же клетках

с использованием разных векторов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют путем трансфекции одним полинуклеотидом, который кодирует обе функциональные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двумя разными полинуклеотидами, каждый из которых кодирует одну функциональную единицу. Различная конфигурация SIR согласно настоящему описанию представлена на **фиг. 3-8.**

[0057] Согласно настоящему изобретению предложен класс химерных Т-клеточных рецепторов (синтетические иммунные рецепторы (SIR)), которые могут применяться для адоптивной клеточной терапии для лечения рака, инфекционных, аутоиммунных и дегенеративных заболеваний. В отличие от химерных антигенных рецепторов (CAR), SIR согласно настоящему описанию полностью задействуют физиологический сигнальный путь Т-клеточных рецепторов и, соответственно, их применение с меньшей вероятностью будет приводить к осложнениям, ассоциированным с CAR, таким как синдром высвобождения цитокинов, нейротоксичность и отсутствие персистентности *in vivo*. В отличие от CAR, SIR согласно настоящему описанию в меньшей степени склонны к аутоагрегации антигенсвязывающих доменов, обеспечивают меньшую вероятность тонической передачи сигнала и меньшую вероятность раннего истощения по Т-клеткам. SIR согласно настоящему описанию содержат один или более антигенсвязывающих доменов, которые слиты с константными цепями TCRα (Cα), TCRβ (Cβ), TCRδ (Cδ), TCRγ (Cγ) или пре-TCRα(Cα) (в том числе вариантами и мутантами чего-либо из вышеперечисленного). Указанные антигенсвязывающие домены могут содержать антитело или фрагмент антитела, фрагменты vL или/и vH антитела, фрагмент scFv, происходящий из антитела, однодоменное антитело, аффитело, дарпин, любой антигенсвязывающий лиганд или рецептор, аутоантиген или любой другой неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий фрагмент. Указанные антигенсвязывающие домены могут быть нацелены на единственный антиген или несколько антигенов (биспецифические

или мультиспецифические SIR). Константные домены TCR из SIR могут экспрессироваться по отдельности, но, как правило, экспрессируются парами (*например,* Cα с Cβ, или пре-Cα с Cβ, или Cδ с Cγ; и т.п.) для облегчения оптимальной экспрессии на поверхности клеток. Фрагменты константной цепи TCR, как правило, кодон-оптимизированы, что позволяет обеспечить оптимальную экспрессию на поверхности клеток. Константные фрагменты TCR могут нести дополнительные мутации или замены для облегчения их оптимальной экспрессии и спаривания с комплементарными цепями, и/или для уменьшения спаривания с эндогенными цепями TCR, и/или для стабилизации взаимодействия между антигенсвязывающими доменами. Указанные SIR могут также экспрессировать один или более дополнительных доменов (*например*, Myc, Streptag, V5, FLAG, Ritx-tag *и т.п.)* в виде слитых белков. SIR согласно настоящему описанию может быть введен в клетку с применением любого числа методик, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, с применением лентивирусных векторов, ретровирусных векторов, аденоассоциированных вирусных векторов, бакуловирусных векторов, транспозонов «Спящая красавица», транспозонов PiggyBac, или с применением трансфекции мРНК; или комбинаций вышеперечисленных способов. Также предложены оптимизированные векторы для доставки SIR. SIR согласно настоящему описанию могут быть экспрессированы таким образом, чтобы они находились под контролем эндогенного промотора (*например,* промотора TCRα или TCRβ). Согласно некоторым вариантам реализации SIR согласно настоящему описанию экспрессируют с применением чужеродных промоторов (*например*, промотора ЦМВ). SIR согласно настоящему изобретению могут также коэкспрессировать дополнительные модули, такие как кДНК, кодирующие молекулы, способствующие экспрессии или функции SIR (*например*, CD3z, CD3ε, CD3-дельта, слитый белок CD3z-41BB *и т.п.)*, способствующие пролиферации, персистентности, размножению и активации Т-клеток (*например,* 41BBL, CD40L, IL12f, K13, Tax, Tax2, MC159L, cFLIP, нацеленный на PD1 scFV, нацеленную на BRD4 мшРНК и т.п.), снижающие токсичность (*например*, vHH или scFV, нацеленные на IL6R, IL6, ФНО-α и т.п.), селективные маркеры

(*например* tEGFR, tEGFRvIII, tBCMA, tCD19 и *т.п.*) и/или суицидные гены (*например* iCaspase 9, HSV-тимидинкиназу). SIR согласно настоящему описанию могут быть экспрессированы в иммунных эффекторных клетках (*например*, Т-клетках) или стволовых клетках, в том числе индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (иПСК), которые могут давать начало иммунным эффекторным клеткам. Согласно настоящему изобретению также предложена подгруппа иммунных эффекторных клеток для экспрессии указанных SIR и способы активации и размножения иммунных эффекторных клеток, экспрессирующих указанные SIR. Согласно настоящему изобретению также предложены агенты, которые могут применяться для повышения активности и персистентности иммунных эффекторных клеток, экспрессирующих указанные SIR, или для снижения их токсичности. Согласно настоящему изобретению предложен набор анализов *in vitro* и *in vivo*, которые могут применяться для идентификации SIR, подходящих для различных вариантов применения.

[0058] Подразумевается, что термин «приблизительно» в отношении измеряемой величины, такой как количество, продолжительность и т.п., охватывает величины, отклоняющиеся на±20% или, в некоторых случаях, ±10%, или, в некоторых случаях, ±5%, или, в некоторых случаях, ±1%, или, в некоторых случаях, ±0,1% от указанной величины, так как такие отклоняющиеся величины подходят для осуществления предложенных способов или описания композиций в настоящем документе. Кроме того, любая величина или любой диапазон (*например*, описанный как «менее чем 20» или аналогичными терминами) однозначно включает любое целочисленное значение между такими величинами или вплоть до указанной величины. Соответственно, например, «одна - пять мутаций» однозначно включает 1, 2, 3, 4 и/или 5 мутаций.

[0059] Термин «вспомогательный модуль» относится к одному или более из 41BBL, CD40L, K13, MC159, cFLIP-L/MRITα, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, HTLV2 Tax-RS мутанта, FKBPx2-K13, FKBPx2-HTLV2-Tax, FKBPx2-HTLV2-Tax-RS, IL6R-304-vHH-Alb8-vHH, IL12f, PD1-4H1 scFV, PD1-5C4 scFV, PD1-4H1-Alb8-vHH, PD1-5C4-Alb8-vHH,

CTLA4-Ипилимумаб-scFv, CTLA4-Ипилимумаб-Alb8-vHH, IL6-19A-scFV, IL6-19A-scFV-Alb8-vHH, sHVEM, sHVEM-Alb8-vHH, hTERT, Fx06, CD3z, CD3z-GGGS-41BB, CD3-BBz, CD3-CD28z, слитого белка CD3-CD28-Lck, мшРНК, нацеленной на Brd4, и комбинации перечисленного, который(ая) может быть коэкспрессирован(а) с SIR. Указанный вспомогательный модуль может быть коэкспрессирован с SIR с применением одного вектора или с применением двух или более разных векторов. Согласно одному варианту реализации указанные вспомогательные модули содержат последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3087-3117 (кодирующие последовательности ДНК SEQ ID NO: 812-842) или последовательность, на 80-99% идентичную указанной. Согласно другим вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вспомогательные модули, содержит последовательность из SEQ ID NO: 812 - SEQ ID NO: 842, или последовательность, на 80-99% идентичную указанной.

[0060] «Аутоантитело» относится к антителу, продуцируемому В-клеткой, специфической в отношении аутоантигена.

[0061] Термин «антитело» в настоящем документе относится к последовательности белка или полипептида, происходящей из молекулы иммуноглобулина, которая специфически связывается с антигеном. Антитела могут быть моноклональными или поликлональными, много- или одноцепочечными, или представлять собой интактные иммуноглобулины, и могут происходить из природных источников или рекомбинантных источников. Антитела могут представлять собой тетрамеры молекул иммуноглобулина. Антитело может быть «гуманизированным», «химерным» или происходить не от человека.

[0062] Термин «фрагмент антитела» относится по меньшей мере к одной части антитела, которая сохраняет способность к специфическому взаимодействию (*например*, путем связывания, стерического затруднения, стабилизации/дестабилизации, пространственного распределения) с эпитопом антигена. Примеры фрагментов антител включают, не ограничиваясь перечисленными, Fab, Fab', F(ab'h, Fv-фрагменты, scFv-фрагменты антител, связанные дисульфидными связями Fv (sdFv), Fd-фрагмент,

состоящий из доменов VH и CH1, линейные антитела, однодоменные антитела, такие как sdAb (либо vL, либо vH), домены VHH верблюдовых, мультиспецифические антитела, образованные фрагментами антител, такими как бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенные дисульфидным мостиком в шарнирной области, и выделенный CDR или другие связывающие эпитопы фрагменты антитела. Антигенсвязывающий фрагмент может также быть встроен в однодоменные антитела, максителa, минителa, нанотела, интратела, диатела, триатела, тетратела, v-NAR и би-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005). Антигенсвязывающие фрагменты могут также быть привиты на скаффолды на основе полипептидов, таких как фибронектин типа III (Fn3) (см. патент США №: 6703199, где описаны фибронектиновые полипептидные минителa).

[0063] Термин «тяжелая цепь антитела» относится к большей из двух типов полипептидных цепей, присутствующих в молекулах антител в их встречающихся в природе конформациях, которая обычно определяет класс, к которому принадлежит указанное антитело.

[0064] Термин «легкая цепь антитела» относится к меньшей из двух типов полипептидных цепей, присутствующих в молекулах антител в их встречающихся в природе конформациях. Легкие цепи каппа (κ) и лямбда (λ) относятся к двум основным изотипам легких цепей антител.

[0065] Термин «противораковый эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться различным образом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, уменьшением объема опухоли, снижением количества раковых клеток, снижением количества метастазов, увеличением ожидаемой продолжительности жизни, уменьшением пролиферации раковых клеток, уменьшением выживаемости раковых клеток или облегчением различных физиологических симптомов, ассоциированных с раковым состоянием. «Противораковый эффект» может также проявляться способностью указанных SIR в принципе предотвращать возникновение рака.

[0066] «Противораковый агент» относится к агентам, которые ингибируют аберрантные деление и рост клеток, ингибируют миграцию неопластических клеток, ингибируют инвазивность или предотвращают рост и метастазирование рака. Термин включает химиотерапевтические агенты, биологический агент (*например*, миРНК, вирусные векторы, такие как сконструированные MLV, аденовирусы, герпесвирус, которые доставляют цитотоксические гены), антитела и т.п.

[0067] Термин «антиген» или «Ag» относится к молекуле, которая вызывает иммунный ответ. Указанный иммунный ответ может включать либо продуцирование антител, либо активацию специфических иммунокомпетентных клеток, либо и первое, и второе. Специалисту будет понятно, что в качестве антигена может служить любая макромолекула, в том числе практически все белки или пептиды. Кроме того, антигены могут происходить из рекомбинантной или геномной ДНК. Специалисту будет понятно, что любая ДНК, которая содержит последовательности нуклеотидов или частичную последовательность нуклеотидов, кодирующую белок, который вызывает иммунный ответ, соответственно, кодирует «антиген» в том значении, в котором его используют в настоящем документе. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что антиген не обязательно кодирует исключительно полноразмерная последовательность нуклеотидов гена. Хорошо понятно, что настоящим изобретением предусмотрено в том числе, но не ограничиваясь указанным, применение частичных последовательностей нуклеотидов более чем одного гена, и что указанные последовательности нуклеотидов располагаются в различных комбинациях, кодируя полипептиды, вызывающие требуемый иммунный ответ. Кроме того, специалисту будет понятно, что антиген вообще не обязательно кодирует «ген». Хорошо понятно, что антиген может быть получен синтетическим путем или может происходить из биологического образца, или может представлять собой макромолекулу, не являющуюся полипептидом. Такой биологический образец может включать, без ограничения перечисленными, образец ткани, образец опухоли, клетку или жидкость с другими биологическими компонентами.

[0068] Неограничивающие примеры целевых антигенов включают: CD5, CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS1 (также называемый CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобную молекулу-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; вариант III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представитель семейства рецепторов ФНО антиген созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатический специфический мембранный антиген (ПСМА); подобный рецепторной тирозинкиназе орфанный рецептор 1 (ROR1); Fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3); опухолеассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированный эпитоп CD43, экспрессируемый на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированный эпитоп CD43, экспрессируемый на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбриональный антиген (КЭА); молекулу адгезии эпителиальных клеток(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицу рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновую протеазу 21 (тестизин, или PRSS21); рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антиген Льюиса (Y); CD24; рецептор тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; рецептор фолиевой кислоты альфа (FRa или FR1); рецептор фолиевой кислоты бета (FRb); рецепторную тирозинпротеинкиназу ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, ассоциированный с поверхностью клеток (MUC1); рецептор эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулу адгезии нервных клеток (NCAM); простазу; простатическую кислую фосфатазу (PAP); фактор удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидразу IX (CAlX); субъединицу бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеин 100 (gpl00);

онкогенный слитый белок, состоящий из области кластеризации точечных разрывов (BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназу; рецептор 2 эфрина типа A (EphA2); сиалированную молекулу адгезии Льюиса (sLe); ганглиозид GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазу 5 (TGS5); меланома-ассоциированный антиген с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозид (OAcGD2); эндотелиальный маркер опухоли 1 (TEM1/CD248); белок, родственный эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); член D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытую рамку считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназу анапластической лимфомы (ALK); полисиаловую кислоту; плацента-специфический белок 1 (PLAC1); гексасахаридную часть гликоцерамида globoH (GloboH); антиген дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакин 2 (UPK2); клеточный рецептор 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептор бета 3 (ADRB3); раннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцитов 6, локус K 9 (LY6K); обонятельный рецептор 51E2 (OR51E2); белок TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированный антиген 1 (MAGE-A1); ген варианта транслокации ETS 6, локализованный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающий ангиопоэтин рецептор клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярный антиген меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярный антиген меланомы 2 (MAD-CT-2); связанный с Fos антиген 1; опухолевый белок p53 (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломеразу; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектин 8), антиген меланомы 1, распознаваемый T-клетками (MelanA или MARTI); мутантный белок саркомы крыс (Ras); обратную транскриптазу теломеразы человека (hTERT); точки разрыва транслокации при саркоме; ингибитор апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитые гены трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-

ацетилглюкозаминилтрансферазу V (NA17); белок Paired box Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин B1; гомолог вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представитель C семейства гомологов Ras (RhoC); связанный с тирозиназой белок 2 (TRP-2); цитохром P450 lB 1 (CYPlB 1); подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белок (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антиген 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого T-клетками (SART3); белок Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфическую тирозиновую протеинкиназу (LCK); якорный белок A-киназы 4 (AKAP-4); точку разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептор конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечный общераспространенный антиген 1 (RU1); почечный общераспространенный антиген 2 (RU2); легумаин; белок папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белок папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечную карбоксилэстеразу; белок теплового шока 70-2, мутированный (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированный иммуноглобулиноподобный рецептор 1 (LAIR1); Fc-фрагмент рецептора IgA (FCAR или CD89); представитель 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представитель F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представитель A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащий ЭФР-подобные модули подобный рецептору муциноподобного гормона белок 2 (EMR2); лимфоцитарный антиген 75 (LY75); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5 (FCRL5); и подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1), MPL, биотин, эпитопную метку c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса); фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tn Ag, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, антиген Льюиса, цепь TCR-бета 1, цепь TCR-бета-2, цепь TCR-гамма, цепь TCR-дельта, ФИТЦ, рецептор лютеинизирующего гормона

(LHR), рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептор гормона гонадотропина (CGHR или GR), CCR4, GD3, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеин оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, KSHV K8.1, KSHV-gH, гемагглютинин (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазу C (GCC), аутоантитело к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитело к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IgE, CD99, Ras G12V, тканевый фактор 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудин 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеин, STEAP1, Liv1, нектин-4, Cripto, gpA33, BST1/CD157, хлоридный канал низкой проводимости, и антиген, распознаваемый антителом TNT.

[0069] Термин «антигенпрезентирующая клетка», или «АПК» относится к клетке иммунной системы, такой как вспомогательная клетка (*например,* B-клетка, дендритная клетка и т.п.), экспонирующая на поверхности чужеродный антиген в комплексе с главными комплексами гистосовместимости (MHC). T-клетки могут распознавать указанные комплексы с использованием их T-клеточных рецепторов (TCR). АПК процессируют антигены и представляют их T-клеткам.

[0070] Термин «противоинфекционный эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться различным образом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, *например,* уменьшением титра инфекционного агента, уменьшением количества колоний инфекционного агента, облегчением различных физиологических симптомов, ассоциированных с инфекционным состоянием. «Противоинфекционный эффект» может также проявляться способностью пептидов, полинуклеотидов, клеток и антител в принципе предотвращать возникновение инфекции.

[0071] Термин «противоопухолевый эффект» или «противораковый эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться различным образом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, *например,* уменьшением объема опухоли, снижением количества опухолевых клеток, уменьшением пролиферации опухолевых клеток или уменьшением выживаемости опухолевых клеток.

[0072] В настоящем документе «аффинность» означает меру силы связывания. Аффинность в некоторых случаях зависит от точности стереохимического соответствия между связывающим агентом и мишенью (*например,* между антителом и антигеном, включающим эпитопы, специфические для связывающего домена), от размера области контакта между ними и от распределения заряженных и гидрофобных групп. Аффинность обычно относится к «способности» связывающего агента связывать его мишень. В данной области техники применяют многочисленные способы измерения «аффинности». Например, в данной области техники известны способы вычисления аффинности антитела в отношении антигена, в том числе с применением связывающих экспериментов для вычисления аффинности. Аффинность связывания может быть определена с применением различных методик, известных в данной области техники, например, поверхностного плазмонного резонанса, биослойной интерферометрии, интерферометрии двойной поляризации, статического светорассеяния, динамического светорассеяния, изотермической титрационной калориметрии, ИФА ELISA, аналитического ультрацентрифугирования и проточной цитометрии. В примере способа определения аффинности связывания задействован поверхностный плазмонный резонанс. Поверхностный плазмонный резонанс представляет собой оптическое явление, позволяющее проводить анализ биоспецифических взаимодействий в реальном времени по детекции изменений концентрации белков в матрице биосенсора, например, с использованием системы BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Уппсала, Швеция и Пискатауэй, Нью-Джерси).

[0073] «Антигенсвязывающий домен», или «антигенсвязывающий модуль», или «антигенсвязывающий сегмент» относится к полипептиду или пептиду, который, за счет первичной, вторичной или третичной последовательности и/или посттрансляционных модификаций и/или заряда, связывается с антигеном с высокой степенью специфичности. Указанный антигенсвязывающий домен может происходить из разных источников, например, антитела, неиммуноглобулинового связывающего белка, лиганда или рецептора. Согласно настоящему изобретению предложены SIR, которые содержат

антигенсвязывающие домены, которые связываются с одним или более целевыми антигенами. Согласно настоящему изобретению также предложены SIR, которые содержат антигенсвязывающие домены, не происходящие из антител.

[0074] «Авидность» относится к силе взаимодействия между связывающим агентов и его мишенью (*например,* силе взаимодействия между антителом и его антигенной мишенью, рецептором и когнатным партнером и т.п.). Авидность может быть слабой или сильной. В данной области техники известны способы вычисления аффинности антитела в отношении антигена, в том числе с применением связывающих экспериментов для вычисления аффинности. Активность антитела в функциональных анализах (*например,* проточно-цитометрическом анализе) также отражает аффинность антитела. Фенотипическая характеризация и сравнение антител и их аффинности могут проводиться с применением функциональных анализов (например, проточно-цитометрического анализа).

[0075] Термин «константа связывания (*Ка*)» определен как равновесная константа связывания рецептора и лиганда.

[0076] Термин «аутоантиген» относится к эндогенному антигену, который стимулирует возникновение аутоиммунного ответа, такого как продуцирование аутоантител. Аутоантиген также включает собственный антиген или антиген из нормальной ткани, представляющий собой мишень клеточноопосредованного или опосредованного антителами иммунного ответа, который может приводить к развитию аутоиммунного заболевания. Примеры аутоантигенов включают, не ограничиваясь перечисленными, десмоглеин 1, десмоглеин 3 и их фрагменты.

[0077] В настоящем документе «благоприятные результаты» могут включать ослабление или смягчение тяжести болезненного состояния, предотвращение усугубления указанного болезненного состояния, излечение болезненного состояния, предотвращение развития болезненного состояния, снижение вероятности развития у пациента указанного болезненного состояния и увеличение продолжительности жизни или ожидаемой продолжительности жизни пациента; однако никоим образом не ограничиваются перечисленным.

[0078] В настоящем документе термин «связывающий домен» или

«антитело молекула» относится к белку, *например,* цепи иммуноглобулина или ее фрагменту, содержащему по меньшей мере один домен, *например,* последовательность вариабельного домена иммуноглобулина, который может связываться с мишенью с более высокой аффинностью, чем неспецифический домен. Указанный термин охватывает антитела и фрагменты антител. Согласно другому варианту реализации молекула антитела представляет собой молекулу мультиспецифического антитела, *например,* содержит совокупность последовательностей вариабельных доменов иммуноглобулина, отличающийся тем, что первая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из указанной совокупности отличается специфичностью связывания в отношении первого эпитопа, а вторая последовательность вариабельного домена иммуноглобулина из указанной совокупности отличается специфичностью связывания в отношении второго эпитопа. Согласно другому варианту реализации молекула мультиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело обладает специфичностью в отношении двух антигенов. Молекула биспецифического антитела характеризуется наличием первой последовательности вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью в отношении первого эпитопа, и второй последовательности вариабельного домена иммуноглобулина, которая обладает специфичностью связывания в отношении второго эпитопа.

[0079] «Связывает тот же эпитоп» означает способность антитела, scFv или другого антигенсвязывающего домена к связыванию с целевым антигеном с тем же эпитопом, что и взятое в качестве примера антитело, scFv или другой антигенсвязывающий домен. Например, эпитопы взятого в качестве примера антитела, scFv или другого связывающего агента, и других антител могут быть определены с применением стандартных методик картирования эпитопов. Методики картирования эпитопов, хорошо известные в данной области техники, включают описанные в источнике: Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E.Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. Например, линейные эпитопы могут быть определены, *например,*

путем одновременного синтеза на твердых подложках большого числа пептидов, соответствующих частям молекулы белка, и проведения реакций с антителами указанных пептидов, все еще присоединенных к подложкам. Такие методики известны в данной области техники и описаны, *например,* в источниках: патент США №4708871; Geysen et al, (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:3998-4002; Geysen et al, (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen et al, (1986) Mol. lmmunol. 23: 709-715. Эпитоп, связываемый антигенсвязывающим доменом SIR, может быть также определен методом анализа с применением биннинга эпитопов. Биннинг эпитопов представляет собой конкурентный иммунологический анализ, используемый для характеризации и последующей сортировки библиотеки моноклональных антител против целевого белка. Антитела против аналогичной мишени тестируют, сравнивая со всеми другими антителами в библиотеке попарно, чтобы определить, блокируют ли антитела связывание с эпитопом антигена других антител. После создания профиля каждого антитела со сравнением со всеми другими антителами в библиотеке, для каждого антитела создают профиль конкурентного блокирования в отношении других антител в библиотеке. Близкие профили при биннинге показывают, что у антител один и тот же или близкородственные эпитопы, и они попадают в один «бин». Аналогичным образом, конформационные эпитопы легко идентифицировать путем определения пространственной конформации аминокислот с применением, *например,* водородно-дейтериевого обмена, рентгеновской кристаллографии и двумерный ядерный магнитный резонанс. См., например, руководство «Протоколы картирования эпитопов» («Epitope Mapping Protocols»), выше. Антигенные области белков могут также быть идентифицированы путем построения стандартных профилей антигенности и гидрофобности, например, рассчитываемых с применением, *например,* программного обеспечения Omiga, версия 1.0, предоставляемого Oxford Molecular Group. Указанная компьютерная программа задействует способ Хоппа/Вудса (Hopp et al, (1981) Proc. Natl. Acad. Sci USA 78:3824-3828); для определения профилей антигенности, и методику Кайта и Дулиттла (Kyte et al, (1982) J.Mol. Bioi. 157: 1 05-132; для определения

профилей гидрофобности. Для определения того, связываются ли выбранные моноклональные антитела против мишени (*например,* CD19) с уникальными эпитопами, каждое антитело может быть биотинилировано с применением коммерчески доступных реагентов (Pierce, Рокфорд, Иллинойс). Исследования конкуренции с применением немеченых моноклональные антитела и биотинилированных моноклональных антител могут быть проведены с применением покрытых внеклеточным доменом CD19 планшетов для ИФА ELISA. Связывание биотинилированных mAb может быть детектировано с помощью зонда со стрептавидином/щелочной фосфатазой.

[0080] В настоящем документе под термином «CDR», или «определяющая комплементарность область» подразумеваются не-непрерывные антигенсвязывающие сайты в пределах вариабельной области полипептидов как тяжелых, так и легких цепей. Указанные конкретные области были описаны в источниках: Kabat *et al.,* J. Bioi. Chern. 252:6609-6616 (1977); Kabat *et al.,* U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); Chothia *et al.,* J. Mol. Bioi. 196:901-917 (1987); и MacCallum *et al.,* J. Mol. Bioi. 25 262:732-745 (1996), определения в которых включают перекрывающиеся остатки или подгруппы остатков аминокислот, если проводить сравнение указанных определений. Тем не менее, использование любого из определений для CDR антитела или привитых антител или их вариантов входит в объем термина, определенного и используемого в настоящем документе. В настоящем документе разные CDR антитела могут также быть определены комбинацией разных определений. Например, vHCDR1 может быть определена на основе Kabat, а VHCDR2 может быть определена на основе Chothia. Остатки аминокислот, включающие CDR согласно определениям в каждом из вышеперечисленных источников, представлены следующими:

ОПРЕДЕЛЕНИЯ CDR

Kabat Chothia MacCallum

VHCDR1 31-35 26-32 30-35

VHCDR2 50-65 53-55 47-58

VHCDR3 95-102 96-10 193-101

VLCDR1 24-34 26-32 30-36

VLCDR2 50-56 50-52 46-55

VLCDR3 89-97 91-96 89-96

(Номера остатков соответствуют идентифицированным референсным номерам).

[0081] SEQ ID CDR разных сегментов vL и vH, входящих в состав антигенсвязывающих доменов SIR согласно настоящему описанию, нацеленных на разные антигены, приведены в **таблице** 5.

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации упоминание антигенсвязывающего модуля (такого как Fab-подобный или Fv-подобный антигенсвязывающий модуль), который специфически связывается с целевым антигеном, означает, что указанный антигенсвязывающий модуль связывается с указанным целевым антигеном с (a) аффинностью, по меньшей мере приблизительно в 10 (*например,* приблизительно в 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 750, 1000 или более) раз превышающей его аффинность связывания с другими молекулами; или с (b) K_d, которая составляет не более чем приблизительно 1/10 (*например,* 1/10, 1/20, 1/30, 1/40, 1/50, 1/75, 1/100, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/750, 1/1000 или менее) от K_d для связывания с другими молекулами. Аффинность связывания может быть определена с применением способов, известных в данной области техники, таких как ИФА ELISA, сортировка клеток с активированной флуоресценцией (FACS-анализ) или радиоиммунопреципитация (RIA-анализ). K_d может быть определена с применением способов, известных в данной области техники, таких как анализ методом поверхностного плазмонного резонанса (ППР) с использованием, например, инструментов Biacore, или анализ кинетического исключения (KinExA) с использованием, например, инструментов Sapidyne.

[0083] «Рак» и «раковый» относятся к физиологическому состоянию или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, как правило, характеризующееся нерегулируемым ростом клеток. Примеры рака включают, не ограничиваясь перечисленными, В-клеточные лимфомы (лимфомы Ходжкина и/или неходжкинские лимфомы), Т-клеточные лимфомы, миелому, миелодиспластический синдром, рак кожи, опухоль головного мозга,

рак молочной железы, рак толстой кишки, ректальный рак, рак пищевода, рак анального канала, рак с неизвестной первичной локализацией, эндокринный рак, рак яичка, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, рак мочевыводящих путей, рак репродуктивных органов, рак щитовидной железы, раковое заболевание почек, карциному, меланому, рак головы и шеи, рак головного мозга (*например,* мультиформную глиобластому), рак предстательной железы, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, андроген-зависимый рак предстательной железы и андроген-независимый рак предстательной железы, и лейкоз. Другие виды рака и клеточно-пролиферативных расстройств хорошо известны в данной области техники. Термины «опухоль» и «рак» используются в настоящем документе взаимозаменяемо, *например,* оба термина охватывают солидные и жидкие, *например,* диффузные или циркулирующие опухоли. В настоящем документе термин «рак» или «опухоль» включает предзлокачественные, а также злокачественные опухоли и рак.

[0084] «Химиотерапевтические агенты» представляют собой известные используемые для химиотерапии рака соединения. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов могут включать алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид Цитоксан (Cytoxan®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилолмеламин; ацетогенины (в частности буллатацин и буллатацинон); камптотецин (в том числе синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (в том числе его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелесин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (в том числе синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; мустаргены, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин,

ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтаминоксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как ендииновые антибиотики (*например,* калихеамицин, в частности, калихеамицин гамма-1I и калихеамицин омега-I1 (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)); динемицин, в том числе динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатин и родственные хромопротеины - ендииновые антибиотики-хромофоры), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, сактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Адриамицин® доксорубицин (в том числе морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; угнетающие функции надпочечников средства, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; мейтансиноиды,

такие как майтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецины (в частности, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, *например*, паклитаксел Таксол® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), абраксан (Abraxane®, не содержащий кремофора состав с альбумин-связанными наночастицами паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумбург, Иллинойс), и доцетаксел Таксотер® (Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция); хлорамбуцил; гемцитабин Гемзар®; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как *цисплатин*, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; навельбин; винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (камптосар, CPT-11) (в том числе схема лечения иринотеканом с 5-FU и лейковорином); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДФМО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретастатин; лейковорин (LV); оксалиплатин, в том числе схема лечения с оксалиплатином (FOLFOX); лапатиниб (Тайкерб); ингибиторы PKC-альфа, Raf, H-Ras, рЭФР (*например*, эрлотиниб (Тарцева®)) и ФРЭС-А, которые снижают пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные чего-либо из вышеперечисленного, а также их комбинации.

[0085] «Химерные антигенные рецепторы» (CAR) представляют собой искусственные Т-клеточные рецепторы, предназначенные для применения в качестве терапии при раке, с применением методики, называемой адоптивным переносом клеток. Важнейшие антигенсвязывающие, сигнальные и стимулирующие функции комплекса

были сведены способами генетической рекомбинации к единственной полипептидной цепи, обычно называемой химерным антигенным рецептором (CAR). См., например, источники: Eshhar, патент США №7741465; Eshhar, опубликованная заявка на патент США №2012/0093842. CAR конструируют специально для стимуляции активации и пролиферации Т-клеток в ответ на специфический антиген, с которым связывается указанный CAR. Термин «химерный антигенный рецептор» или, как вариант, «CAR» относится к набору полипептидов, как правило, двум согласно простейшим вариантам реализации, который при экспрессии в иммунной эффекторной клетке обеспечивает специфичность указанной клетки в отношении целевой клетки, как правило, раковой клетки, и генерацию внутриклеточного сигнала. Согласно некоторым вариантам реализации CAR содержит по меньшей мере внеклеточный антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический сигнальный домен (также называемый в настоящем документе «внутриклеточным сигнальным доменом»), содержащий функциональный сигнальный домен, происходящий из стимулирующей молекулы и/или костимулирующей молекулы. Согласно некоторым аспектам полипептиды в указанном наборе расположены непрерывно друг относительно друга. Согласно одному аспекту стимулирующая молекула представляет собой зета-цепь, ассоциированную с комплексом Т-клеточного рецептора. Согласно одному аспекту цитоплазматический сигнальный домен дополнительно содержит один или более функциональных сигнальных доменов, происходящих по меньшей мере из одной костимулирующей молекулы согласно определению ниже. Согласно одному аспекту указанная костимулирующая молекула выбрана из костимулирующих молекул, описанных в настоящем документе, *например,* 4-1BB (*т.е.* CD137), CD27 и/или CD28. Согласно одному аспекту указанный CAR содержит необязательную лидерную последовательность на аминоконце (N-ter) слитого белка CAR. Согласно одному аспекту указанный CAR дополнительно содержит лидерную последовательность на N-конце внеклеточного антигенсвязывающего домена, причем указанная лидерная последовательность необязательно отщепляется от антигенсвязывающего домена (*например,* scFv) во время клеточного

процессинга и локализации CAR в клеточной мембране. Как правило, используют термин «CAR-T-клетки», который относится к Т-клеткам, сконструированным таким образом, чтобы содержать химерный антигенный рецептор. Соответственно, Т-лимфоциты, несущие такие CAR, обычно называют CAR-T-лимфоцитами.

[0086] «Оптимизация кодонов» или «контроль видового предпочтения кодонов» относится к предпочтительному использованию кодонов в конкретной клетке-хозяине. Как будет понятно специалистам в данной области техники, модификация кодирующей последовательности может быть благоприятной для повышения ее экспрессии у конкретного хозяина. Генетический код является избыточным и содержит 64 возможных кодона, однако большинство организмов, как правило, используют подгруппу указанных кодонов. Часто используемые кодоны называют оптимальными кодонами; не очень часто используемые классифицируют как редкие или малоиспользуемые кодоны.

[0087] Оптимизированные кодирующие последовательности, содержащие кодоны, предпочитаемые конкретным прокариотическим или эукариотическим хозяином (см. также Murray *et al.* (1989) Nucl. Acids Res. 17:477-508), могут быть получены, например, для увеличения скорости трансляции или для получения рекомбинантных РНК-транскриптов с требуемыми свойствами, такими как более продолжительное время полужизни по сравнению с транскриптами, полученными из неоптимизированной последовательности. Стоп-кодоны трансляции могут также быть модифицированы для соответствия предпочтениям хозяина. Специалистам в данной области техники будет понятно, что ввиду вырожденности генетического кода различные соединения ДНК, различающиеся последовательностями нуклеотидов, могут применяться для кодирования определенного полипептида согласно настоящему описанию.

[0088] В настоящем документе термин «коэкспрессируют» относится к экспрессии двух или более генов. Гены могут представлять собой нуклеиновые кислоты, кодирующие, например, единственный белок или химерный белок в виде единственной полипептидной цепи. SIR, описанные в настоящем документе, может

быть закодирован единственной полинуклеотидной цепью и синтезирован в виде единственной полипептидной цепи, которую затем расщепляют на разные полипептиды, каждый из который представляет собой отдельную функциональную единицу. Согласно некоторым вариантам реализации, если SIR состоит из двух или более функциональных полипептидных единиц, указанные разные функциональные единицы коэкспрессируют с применением один или более полинуклеотидных цепей. Согласно другому варианту реализации указанные разные полинуклеотидные цепи соединены последовательностями нуклеиновых кислот, которые кодируют расщепляемые линкеры (*например* T2A, F2A, P2A, E2A *и т.п.*). Согласно другому варианту реализации также добавляют мотив Ser-Gly-Ser-Gly (SGSG) (SEQ ID NO: 3065) в 5′-направлении от последовательностей расщепляемого линкера для повышения эффективности расщепления. Потенциальным недостатком расщепляемых линкеров является вероятность влияния небольшой метки 2A, остающейся на N-конце белка, на функцию белка, или вероятность внесения ею вклада в антигенность белков. Для преодоления указанного недостатка согласно некоторым вариантам реализации добавляют сайт расщепления фурина (RAKR) (SEQ ID NO: 3066) в 5′-направлении от мотивов SGSG для облегчения расщепления остаточного пептида 2A после трансляции. Полинуклеотиды, кодирующие разные единицы SIR, могут быть соединены последовательностями IRES (внутренний сайт связывания рибосомы). Как вариант, разные функциональные единицы SIR кодируют два разных полинуклеотида, не соединенные линкером, а кодируемые, например, двумя разными векторами. Последовательности нуклеиновых кислот расщепляемых линкеров и сайтов расщепления фурина приведены в SEQ ID NO: 780 - SEQ ID NO: 790.

[0089] «Консервативная замена» или «консервативные модификации последовательности» относится к модификациям аминокислот, которые значимо не влияют или не изменяют характеристики связывания или функцию кодируемого белка. Например, «консервативные модификации последовательности» относится к модификациям аминокислот, которые значимо не влияют

или не изменяют характеристики связывания или функцию константной цепи TCR, антитела, фрагмента антитела или неиммуноглобулиновых связывающих доменов. Такие консервативные модификации включают замены, добавления и делеции аминокислот. Модификации могут быть введены в константную цепь TCR, антитело или фрагмент антитела, неиммуноглобулиновый связывающий домен или другие белки или полипептиды согласно настоящему описанию с применением стандартных методик, известных в данной области техники, такие как сайт-специфический мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные замены аминокислот представляют собой замены, при которых остаток аминокислоты заменяют остатком аминокислоты с аналогичной боковой цепью. В данной области техники были определены семейства остатков аминокислот с аналогичными боковыми цепями. Указанные семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (*например,* лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (*например,* аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (*например,* глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (*например,* аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (*например,* треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (*например,* тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Соответственно, один или более остатков аминокислот в составе SIR согласно настоящему описанию могут быть заменены на другие остатки аминокислот из того же семейства боковых цепей, и измененный SIR может быть протестирован с применением анализов связывания и/или функциональных анализов, описанных в настоящем документе.

[0090] Термин «константная область Т-клеточного рецептора альфа», или «константная цепь Т-клеточного рецептора альфа», или «TCRα», или «Cα» определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3010, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) у вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п. Согласно настоящему изобретению

также предложены определенные мутации полипептидов TCRα. Например, сайты мутаций Cα, при которых наблюдается повышенная экспрессия и уменьшение ошибочного спаривания синтетических иммунных рецепторов (SIR) согласно настоящему описанию, локализованы в положениях 91, 92, 93 и 94 из SEQ ID NO 3010. SIR с мутацией Thr 48 Cys (T48C) в Cα и мутацией Ser-57-Cys (S57C) в цепи Cβ1 или Cβ2 (подробнее описанный в других разделах настоящего документа в настоящем документе) обеспечивает образование дополнительной дисульфидной связи между двумя константными цепями TCR (α и β). Это, в свою очередь, приводит к уменьшению ошибочного спаривания с эндогенными цепями TCR в иммунной клетке и повышению функциональности. Аналогичным образом, SIR с мутацией Ser 61 Arg (S61R) в Cα и мутацией Arg 79 Gly (R79G) в цепи Cβ1 или Cβ2 (подробнее описанных в других разделах настоящего документа) приводит к уменьшению ошибочного спаривания с эндогенными цепями TCR и повышению функциональности за счет дизайна «выступ и впадина» для спаривания. Согласно настоящему изобретению предложены полипептиды Cα, содержащие одну или более, или все из мутаций в соответствии с **таблицей 1**, ниже.

Таблица 1: Мутации в соответствии с настоящим изобретением в константной области TCR-альфа (Cα) человека из SIR

Положение (SEQ ID NO: 3010)	**Аминокислота в последовательности дикого типа**	**Мутация**	**ТИП**
10	Y	C	Дисульфидная связь
15	S	C	Дисульфидная связь
45	T	C	Дисульфидная связь
48	T	C	Дисульфидная связь
61	S	R	«Выступ-во-впадину»
91	P	S	Муринизация
92	E	D	Муринизация
93	S	V	Муринизация

94	S	P	Муринизация

[0091] В геноме человека закодированы две высокогомологичные константные цепи TCR-бета; TCR-бета-1 (TCRβ1, или TCRb1, или cβ1) и TCR бета 2 (TCRβ2, или TCRb2, или cβ2). SIR согласно настоящему описанию могут содержать любую из указанных двух цепей. Аналогичным образом, цепи либо TCR-бета-1, либо TCR бета-2 других видов млекопитающих могут применяться в способах согласно настоящему описанию для получения SIR

[0092] Термин «константная цепь Т-клеточного рецептора-бета 1», или «константная область Т-клеточного рецептора-бета 1» (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или hTCR-бета-1, или Cβ1) определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3024, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) у вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0093] Термин «константная цепь Т-клеточного рецептора-бета 2», или «константная область Т-клеточного рецептора-бета 2» (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2) определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3025, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) у вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0094] Термин «константная цепь Т-клеточного рецептора-бета», или «константная область Т-клеточного рецептора-бета» (TCR-бета, или TCRβ, или TCRb, или Cβ) определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3024 или SEQ ID NO: 3025, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) из вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0095] Известны последовательности как белка Cβ2 (SEQ ID NO: 3025), так и белка Cβ1 (SEQ ID NO: 3024). Различия между последовательностями Cβ2 и β1 легко идентифицировать по выравниванию последовательностей с применением обычной средней квалификации в данной области техники. Согласно настоящему изобретению также предложены определенные мутации TCRβ. Например,

согласно настоящему изобретению предложены сайты мутаций в Cβ, при которых наблюдается повышенная экспрессия и уменьшение ошибочного спаривания синтетических иммунных рецепторов (SIR) с эндогенными цепями TCRα. Указанные сайты мутаций в Cβ1 и Cβ2 локализованы в положениях 18, 22, 57, 79 133, 136 и 139 в SEQ ID NO 3025 и 3024, и обобщены в **таблицах 2** и **3**, ниже. Положения сайтов мутаций в Cβ1 и Cβ2 идентичны. Единственное различие между указанными двумя последовательностями заключается в мутации в положении 136. В Cβ2 в указанном положении находится глутаминовая кислота (E), тогда как в Cβ1 там находится валин.

Таблица 2: Мутации в соответствии с настоящим изобретением в константной области TCR-бета 1 (Cβ1) человека из SIR

Положение (SEQ ID NO: 3024)	**Аминокислота в последовательности дикого типа**	**Мутация**	**ТИП**
15	E	C	Дисульфидная связь
17	S	C	Дисульфидная связь
18	E	K или R	Муринизация
22	S	A	Муринизация
57	S	C	Дисульфидная связь
59	D	C	Дисульфидная связь
77	S	C	Дисульфидная связь
79	R	G	«Выступ-во-впадину»
133	F	I	Муринизация
136	V	A	Муринизация
139	Q	H	Муринизация

Таблица 3: Мутаций в соответствии с настоящим изобретением в константной области TCR-бета 2 человека (Cβ2) из SIR

Положение (SEQ ID NO: 3025)	**Аминокислота в последовательности дикого типа**	**Мутация**	**ТИП**
15	E	C	Дисульфидная связь
17	S	C	Дисульфидная связь

18	E	K или R	Муринизация
22	S	A	Муринизация
57	S	C	Дисульфидная связь
59	D	C	Дисульфидная связь
77	S	C	Дисульфидная связь
79	R	G	«Выступ-во-впадину»
133	F	I	Муринизация
136	E	A	Муринизация
139	Q	H	Муринизация

[0096] Термин «константная цепь пре-TCRa» (пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), или «константная область пре-TCRa» определен как белки, представленные в SEQ ID NO: 3046 или SEQ ID NO: 3047, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) у вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0097] Термин «константная цепь пре-TCRa-Del48» (пре-TCR-альфа-Del48, или пре-TCRα-Del48, или пре-TCRa-Del48, или пре-Cα-Del48), или «константная область пре-TCRa-Del48» определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3048, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) из вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0098] Термин «константная цепь TCR-гамма», или «константная область TCR-гамма» (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или TCR-гамма-1, или TCRγ1, или TCRg1, или Cγ) определен как белок, представленный в SEQ ID NO: 3049, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) из вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[0099] Термин «константная цепь TCR-дельта», или «константная область TCR-дельта» (TCR-дельта, или TCRδ, или TCRd, или Cδ) определен как белки, представленные в SEQ ID NO: 3051 или SEQ ID NO: 3052, или эквивалентные остатки (*т.е.* гомолог) из

вида, не являющегося человеком, *например*, мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п.

[00100] Понятно, что белки могут быть идентичны или гомологичны друг другу и сохранять аналогичные или идентичные функции. Настоящим изобретением предусмотрены константные области TCR, на 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 98,5%, 99% или 99,9% идентичные любой из последовательностей, описанных в настоящем документе, при сохранении биологической активности.

[00101] Соответственно, согласно настоящему изобретению предложена константная цепь Т-клеточного рецептора с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из: (a) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3010 и может содержать одну или более мутаций в положениях 61, 91, 92, 93, и/или 94; (b) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3024 и может содержать одну или более мутаций в положениях 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139; (c) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3025 и может содержать одну или более мутаций в положении 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139; (d) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3046 или 3047; (e) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3048; (f) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3049; и (g) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3051 или 3052. Константные цепи Т-клеточного рецептора по любому из пунктов (a) -(g) сохраняют по меньшей мере один вид биологической активности константной цепи Т-клеточного рецептора дикого типа, которым они идентичны или гомологичны.

[00102] Термин «костимулирующая молекула» относится к когнатному партнеру для связывания на Т-клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, опосредуя

таким образом костимулирующий ответ Т-клетки, такой как пролиферация, но не ограничиваясь указанным. Костимулирующие молекулы представляют собой отличные от антигенных рецепторов молекулы поверхности клеток или их лиганды, которые вносят вклад в эффективный иммунный ответ. Костимулирующие молекулы включают, не ограничиваясь перечисленным, молекулу MHC класса I, BTLA и лиганд Toll-рецептора, а также OX40, CD27, CD28, CD8, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). Дополнительные примеры таких костимулирующих молекул включают CD8, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDlld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDlla, LFA-1, ITGAM, CDllb, ITGAX, CDllc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IP0-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, и лиганд, который специфически связывается с CD83. Костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой внутриклеточную часть костимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула может быть представлена молекулой из следующих семейств белков: белки рецепторов ФНО, иммуноглобулиноподобные белки, цитокиновые рецепторы, интегрины, сигнальные лимфоцит-активирующие молекулы (белки SLAM) и активирующие NK-клеточные рецепторы. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов антиген-1 (LFA-1), CD2, CD8, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83; и т.п. Внутриклеточный сигнальный домен может содержать целую внутриклеточную часть или целый природный внутриклеточный сигнальный домен молекулы, из которой он происходит, или их функциональный фрагмент или производное.

[00103] Термин «cTCR» относится к нуклеиновой кислоте TCR

дикого типа, кодирующей последовательность, и соответствующему белку TCR дикого типа, соединенному с антигенсвязывающим доменом. cTCR используют в некоторых вариантах реализации и референсных контролях. Например, cTCR, содержащий связывающий домен CD19, и CD19-SIR (содержащий мутантную цепь TCR и связывающий домен CD19) отличаются разной экспрессией и/или различаются аффинностью связывания с целевым антигеном.

[00104] Термин «дегенеративные расстройства» относится к заболеванию, являющемуся результатом непрерывного процесса, основанного на дегенеративных изменениях клеток, поражающего ткани или органы, состояние которых все больше ухудшается с течением времени, из-за нормального физического изнашивания или образа жизни, например, упражнений или пищевых привычек. Примеры дегенеративных заболеваний включают болезнь Альцгеймера, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Клайнфельтера-Якоба, атаксию Фридрейха, сахарный диабет (II типа) и атеросклероз.

[00105] «Происходящий из» в настоящем документе указывает на взаимосвязь между первой и второй молекулой. Указанный термин обычно относится к структурному сходству между первой молекулой и второй молекулой и не подразумевает или не включает ограничений способа или источника получения первой молекулы, которая происходит из второй молекулы. Например, в случае антигенсвязывающего домена, который происходит из молекулы антитела антигенсвязывающий домен сохраняет структуру антитела в достаточной мере для того, чтобы обладать требуемой функцией, а именно, способностью связываться с антигеном. Указанный термин не подразумевает или не включает ограничений конкретным способом получения антитела, *например,* не означает, что для получения антигенсвязывающего домена необходимо начинать с последовательности антитела и делетировать ненужную последовательность или вводить мутации для получения антигенсвязывающего домена.

[00106] Выражение «заболевание, ассоциированное с экспрессией целевого антигена» или «ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе» включает, не ограничиваясь перечисленным, заболевание,

ассоциированное с экспрессией целевого антигена согласно описанию в настоящем документе, или состояние, ассоциированное с клетками, которые экспрессируют целевой антиген согласно описанию в настоящем документе, включая, *например,* пролиферативные заболевания, такие как рак или злокачественное образование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или предлейкоз; или не связанные с раком симптомы, ассоциированные с клетками, которые экспрессируют целевой антиген согласно описанию в настоящем документе. Согласно одному аспекту рак, ассоциированный с экспрессией опухолевого антигена согласно описанию в настоящем документе, представляет собой гематологический рак. Согласно одному аспекту рак, ассоциированный с экспрессией опухолевого антигена согласно описанию в настоящем документе, представляет собой солидный рак. Дополнительные заболевания, ассоциированные с экспрессией опухолевого антигена, описанного в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, ассоциированные с экспрессией опухолевого антигена согласно описанию в настоящем документе. Не связанные с раком симптомы, ассоциированные с экспрессией целевого антигена согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, *например,* аутоиммунное заболевание (*например,* волчанку), воспалительные расстройства (аллергию и астму) и трансплантацию. Согласно некоторым вариантам реализации экспрессирующие целевой антиген клетки экспрессируют или в какой-то момент экспрессировали мРНК, кодирующую целевой антиген. Согласно другому варианту реализации экспрессирующие целевой антиген клетки продуцируют целевой антигенный белок (*например,* дикого типа или мутантный), и указанный целевой антигенный белок может присутствовать на нормальном уровне или на пониженном уровне. Согласно другому варианту реализации экспрессирующие указанный целевой антиген клетки в определенный момент продуцировали детектируемые уровни целевого антигенного

белка, а затем по существу не продуцировали детектируемого целевого антигенного белка.

[00107] «Заболевание, на которое нацелены генетически модифицированные клетки» в настоящем документе включает нацеливание на любую клетку, вовлеченную любым способом в любое заболевание, генетически модифицированных клеток, сосредоточенное на указанном заболевании или целевой ткани или целевом типе клеток, независимо от того, нацелены ли генетически модифицированные клетки на пораженные заболеванием клетки или на здоровые клетки для достижения терапевтически благоприятного результата.

[00108] Термин «константа диссоциации (*Kd*)» определен как равновесная константа равновесия диссоциации взаимодействия рецептор-лиганд.

[00109] В настоящем документе «набор разнообразных SIR» или «набор разнообразных синтетических иммунных рецепторов» относится к совокупности SIR, содержащих один и тот же связывающий домен, соединенный с набором разнообразных константных цепей Т-клеточного рецептора, где каждая конструкция, содержащая связывающий домен и другую константную цепь Т-клеточного рецептора, обеспечивает разнообразие диапазона связывания с целевым антигеном и/или варьирующие уровни экспрессии. Например, в зависимости от состава мутаций константного домена (*например,* мутантный TCRa+TCRb) аффинность связывания связывающего домена с его мишенью варьирует. Согласно некоторым вариантам реализации SIR согласно настоящему описанию (одноцепочечный или гетеродимерный) отличается аффинностью связывания, более высокой, чем у TCR (*например,* cTCR) дикого типа с таким же связывающим доменом. Согласно одному варианту реализации SIR отличается более высоким уровнем экспрессии, по меньшей мере в 1,25 раз - приблизительно в 10 000 раз (или в любое промежуточное число раз) превышающим уровень экспрессии cTCR, причем SIR и cTCR различаются только мутацией в домене TCR. Согласно другому варианту реализации SIR обладает аффинностью связывания в отношении мишени, по меньшей мере в 1,5 раз - приблизительно в 10 000 раз превышающей аффинность

связывания cTCR, содержащего связывающий тот же самый антиген домен. Согласно еще одному варианту реализации указанный SIR обладает более высокой аффинностью связывания, чем cTCR, в отношении того же антигена, однако меньшей, чем химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий такой же связывающий домен. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном по меньшей мере в 1,25 раз сильнее связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки, но менее чем в 100 000 раз сильнее связывания соответствующего cTCR. Согласно определенному варианту реализации антигенсвязывающий домен отличается константой диссоциации (K_D, отражает аффинность связывания) от приблизительно 10^{-4} М до 10^{-8} М. Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен связывается с одним или более антигенами, перечисленными выше. Согласно определенному варианту реализации антигенсвязывающий домен отличается K_D для целевого антигена от приблизительно 10^{-4} М до 10^{-8} М, *например,* от приблизительно 10^{-5} М до 10^{-7} М, *например,* от приблизительно10^{-5} М до 10-^{6} М. Согласно одному варианту реализации аффинность связывания антигенсвязывающего домена по меньшей мере в пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньше аффинности референсного антитела. Согласно одному варианту реализации аффинность связывания кодируемого антигенсвязывающего домена по меньшей мере в 5 раз меньше аффинности референсного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации референсное антитело представляет собой антитело, из которого происходит указанный антигенсвязывающий домен.

[00110] В настоящем документе «эпитоп» определен как часть антигена, способная вызывать иммунный ответ, или часть антигена, которая связывается с антителом или фрагментом антитела. Эпитопы могут представлять собой последовательность или подпоследовательность белка.

[00111] Термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, содержащему рекомбинантный полинуклеотид, содержащий последовательности контроля экспрессии, функционально связанные с подлежащей экспрессии последовательностью нуклеотидов.

Экспрессионный вектор содержит достаточные цис-действующие элементы для экспрессии; другие элементы для экспрессии может предоставлять клетка-хозяин или экспрессионная система *in vitro*. Экспрессионные векторы включают все известные в данной области техники экспрессионные векторы, в том числе космиды, плазмиды (*например,* без оболочки или заключенные в липосомы) и вирусы (*например,* лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), в которые включают указанный рекомбинантный полинуклеотид.

[00112] Термин «функциональная полипептидная единица (ФПЕ)» SIR относится к полипептиду, содержащему аминоконцевую сигнальную последовательность, функционально связанную с константной цепью TCR. Согласно некоторым вариантам реализации указанная ФПЕ содержит антигенсвязывающий домен, локализованный между указанной сигнальной последовательностью и константной цепью TCR. Согласно другим вариантам реализации в указанной ФПЕ отсутствует антигенсвязывающий домен, локализованный между сигнальной последовательностью и константной цепью TCR. ФПЕ может содержать дополнительные последовательности, такие как линкеры. Например, ФПЕ может содержать линкер MYC2-TAG (EQKLISEEDLGSG) между антигенсвязывающим доменом и константной цепью TCR. ФПЕ может также содержать расщепляемый линкер (*например* P2A, F2A), Ser-Gly-линкер (SGSG) и сайт расщепления фурина (RAKR).

[00113] Термин «функциональная часть» при использовании в отношении SIR относится к любой части или любому фрагменту указанного SIR, который(ая) сохраняет биологическую активность SIR, в состав которого входит указанная часть или указанный фрагмент (исходного SIR). Функциональные части включают, например, части SIR, сохраняющие способность распознавать целевые клетки, или детектировать, лечить или предотвращать заболевание, в аналогичной степени, в той же степени, что и исходный SIR, или в большей степени, чем исходный SIR. Относительно исходного SIR функциональная часть может содержать, например, приблизительно 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95% или более от исходного SIR.

[00114] Термины «генетически модифицированные клетки», «перенаправленные клетки», «генетически сконструированные клетки» или «модифицированные клетки» в настоящем документе относятся к клеткам, которые были модифицированы для экспрессии синтетического иммунного рецептора (SIR) и могут необязательно включать химерный антигенный рецептор. Например, генетически модифицированный Т-лимфоцит, который экспрессирует SIR, представляет собой генетически модифицированную клетку.

[00115] Термин «иммунное расстройство» относится к заболеванию, характеризующемуся дисфункцией иммунной системы. Аутоиммунное заболевание представляет собой состояние, возникающее в результате аномального иммунного ответа на нормальную часть организма. Существует по меньшей мере 80 типов аутоиммунных заболеваний.

[00116] Термин «иммунная эффекторная клетка» в настоящем документе относится к клетке, которая вовлечена в иммунный ответ, *например,* в способствование иммунному эффекторному ответу. Примеры иммунных эффекторных клеток включают Т-клетки, *например,* альфа/бета Т-клетки и гамма/дельта Т-клетки, В-клетки, естественные киллерные (NK) клетки, естественные киллерные Т-клетки (NKT), тучные клетки и фагоциты миелоидного происхождения.

[00117] Термин «иммунная эффекторная функция или иммунный эффекторный ответ» в настоящем документе относится к функции или ответу, *например,* иммунной эффекторной клетки, которые усиливают или способствуют иммунной атаке на целевую клетку. *Например,* иммунная эффекторная функция или ответ относится к свойству Т-клетки или NK-клетки, которое способствует киллингу или ингибированию роста или пролиферации, целевой клетки. В случае Т-клетки первичная стимуляция и костимуляция являются примерами иммунной эффекторной функции или иммунного эффекторного ответа.

[00118] Термин «внутриклеточный сигнальный домен» в настоящем документе относится к внутриклеточной сигнальной части молекулы. Внутриклеточный сигнальный домен генерирует сигнал, который способствует иммунной эффекторной функции содержащей TCR клетки. Примеры иммунной эффекторной функции включают

цитолитическую активность и хелперную активность, в том числе секрецию цитокинов. Цепи TCR$\alpha/\beta/\gamma/\delta$ не содержат собственного внутриклеточного сигнального домена, но передают сигнал путем связывания с другими цепями сигнального комплекса TCR (*например*, CD3z, CD3e, CD3d и CD3g), содержащими сигнальный домен.

[00119] Согласно другому варианту реализации указанный внутриклеточный сигнальный домен может включать первичный внутриклеточный сигнальный домен. Примеры первичных внутриклеточных сигнальных доменов включают происходящие из молекул, отвечающих за первичную стимуляцию или антигензависимую стимуляцию. Согласно другому варианту реализации внутриклеточный сигнальный домен может включать костимулирующий внутриклеточный домен. Примеры костимулирующих внутриклеточных сигнальных доменов включают происходящие из молекул, отвечающих за костимулирующие сигналы, или антиген-независимую стимуляцию. Например, первичный внутриклеточный сигнальный домен может включать цитоплазматическую последовательность CD3z, а костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен может включать цитоплазматическую последовательность из корецептора или костимулирующей молекулы, такой как CD28 или 41BB.

[00120] Первичный внутриклеточный сигнальный домен может содержать сигнальный мотив, известный как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив, или ITAM. Примеры ITAM, содержащих первичные цитоплазматические сигнальные последовательности включают, не ограничиваясь перечисленными, происходящие из CD3-зета, общей FeR гамма-цепи (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (Fc эпсилон R1b), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12.

[00121] В настоящем документе термин «линкер» (также «линкерный домен» или «линкерная область») относится к олигопептиду или полипептиду, который соединяет два или более доменов или областей SIR согласно описанию в настоящем документе. Указанный линкер может иметь любую длину от 1 до 500 аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный «линкер» является расщепляемым или нерасщепляемым. Если не

указано иное, термин «линкер» в настоящем документе означает нерасщепляемый линкер. Примеры нерасщепляемых линкеров, которые могут применяться для получения SIR, предложены в **таблице 6D.** Указанные нерасщепляемые линкеры могут состоять из гибких остатков, позволяющих смежным белковым доменам свободно перемещаться друг относительно друга. Неограничивающие примеры таких остатков включают глицин и серин. Согласно некоторым вариантам реализации линкеры включают негибкие остатки. Примеры вариантов реализации линкеров с негибкими линкерами представлены EAAAK (SEQ ID NO: 18933), E-coil (SEQ ID NO: 18931), K-coil (SEQ ID NO: 18932) или PG4SP (18929). SIR, нацеленные на CD19 и содержащие антигенсвязывающий домен, происходящий из антитела FMC63, демонстрируют более чем приблизительно в 1,5 раз более высокую аффинность связывания с целевым антигеном при конструировании с негибкими линкерами (*например,* EAAAK (SEQ ID NO: 18933), E-coil (SEQ ID NO: 18931), K-coil (SEQ ID NO: 18932) или PG4SP (18929) между антигенсвязывающим доменом и константными цепями TCR, чем SIR, не содержащий линкеров. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации указанные негибкие линкеры (*например,* EAAAK (SEQ ID NO: 18933), E-coil (SEQ ID NO: 18931), K-coil (SEQ ID NO: 18932) или PG4SP (18929) представляют собой предпочтительные линкеры для конструирования SIR. Согласно другим вариантам реализации два линкера, соединяющие антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR, имеют аналогичную длину. Согласно другим вариантам реализации длина двух линкеров, соединяющих антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR, различается не более чем на 20 аминокислот, как правило не более чем на 10 аминокислот, предпочтительно не более чем на 5 аминокислот, более предпочтительно не более чем на 2 аминокислоты. Согласно некоторым вариантам реализации два линкера, соединяющие антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR, имеют идентичный или аналогичный аминокислотный состав. Примеры линкеров с идентичной композицией представлены PG4SP (SEQ ID NO: 18922) и PG4SP-v2 (SEQ ID NO: 18923). Согласно некоторым вариантам реализации два линкера,

соединяющие антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR представлены PG4SP (ДНК - SEQ ID NO: 18922; белок - SEQ ID NO: 18929) и PG4SP-v2 (ДНК - SEQ ID NO: 18923; белок - SEQ ID NO: 18929 или 18930). Согласно некоторым вариантам реализации реализации два линкера, соединяющие антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR представлены EAAAK (SEQ ID NO: 18926; белок - SEQ ID NO: 18933 и 18934) и EAAAK-v2 (ДНК - SEQ ID NO: 18927). Согласно некоторым вариантам реализации реализации два линкера, соединяющие антигенсвязывающий домен и константные цепи TCR двуцепочечного SIR, представлены E-coil (ДНК - SEQ ID NO: 18924) и K-coil (ДНК - SEQ ID NO: 18925). Согласно некоторым вариантам реализации указанный линкер может содержать эпитопную метку. Согласно некоторым вариантам реализации указанную эпитопную метку выбирают из группы, состоящей из метки MYC, метки V5, метки AcV5, StreptagII, метки FLAG или ГА. Согласно некоторым вариантам реализации длина указанного нерасщепляемого линкера достаточна для предотвращения стерического взаимодействия двух смежных доменов друг с другом. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения карбоксильному концу линкеров добавляют три остатка аминокислот (Gly-Ser-Gly) (*например,* метку Myc или метку V5), которые локализованы между антигенсвязывающим доменом и константной цепью TCR SIR. Согласно некоторым вариантам реализации указанные линкеры могут содержать дополнительные последовательности, такие как сайты рестрикции ферментами. Последовательности нуклеиновых кислот нескольких примеров линкеров приведены в SEQ ID NO: 701 - SEQ ID NO: 725; и последовательности аминокислот нескольких примеров линкеров приведены в SEQ ID NO: 2981 - SEQ ID NO: 3003.

[00122] Термин «гибкий полипептидный линкер» в настоящем документе относится к пептидному линкеру, который состоит из аминокислот, таких как остатки глицина и/или серина, используемых по отдельности или в комбинации, для соединения полипептидных цепей между собой (*например,* для соединения вариабельных областей тяжелых и вариабельных областей легких цепей). Согласно одному варианту реализации указанный гибкий

полипептидный линкер представляет собой Gly/Ser-линкер и содержит последовательность аминокислот $(Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$, где n представляет собой положительно целое число, равное или большее 1. Например, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5 и n=6, n=7, n=8, n=9 и n=10. Согласно одному варианту реализации указанные гибкие полипептидные линкеры включают, не ограничиваясь перечисленными, $(Gly_4Ser)_4$ или $(Gly_4Ser)_3$ (SEQ ID NO: 2500). Согласно другому варианту реализации указанные линкеры включают несколько повторов (Gly_2Ser), (GlySer) или (Gly_3Ser) (SEQ ID NO: 2501 и 2502). Также в объем настоящего изобретения включены линкеры, описанные в WO2012/138475, включенном в настоящий документ посредством ссылки).

[00123] Неограничивающие примеры расщепляемых линкеров включают линкеры 2A (например, T2A), пикорнавирусный 2A-подобный линкер, CHYSEL-последовательности свиного тешовируса (P2A), вирус Thosea asigna (T2A), 2A-подобные линкеры или их функциональные эквиваленты и их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации указанные линкерные последовательности могут содержать мотив, который приводит к расщеплению между глицином 2A и пролином 2B (см., например, последовательность T2A, SEQ ID NO: 3061, C-концевой Gly-Pro). Последовательности нуклеиновых кислот нескольких примеров расщепляемых линкеров приведены в SEQ ID NO: 780 - SEQ ID NO: 785, а последовательности аминокислот нескольких примеров линкеров приведены в SEQ ID NO: 3060 - SEQ ID NO: 3064. Специалисты в данной области техники легко определят другие расщепляемые линкеры, которые могут применяться в настоящем документе.

[00124] Термин «лентивирус» относится к роду семейства Retroviridae. Лентивирусы обладают уникальной среди ретровирусов способностью инфицировать неделящиеся клетки; они могут доставлять значимое количество генетической информации в ДНК клетки-хозяина, и, соответственно, представляют собой один из наиболее эффективных способов векторной доставки генов. HIV, SIV и FIV представляют собой примеры лентивирусов.

[00125] Термин «лентивирусный вектор» относится к вектору, происходящему из по меньшей мере части лентивирусного генома,

включающей, в частности, самоинактивирующемуся лентивирусному вектору, описанному в источнике: Milone *et al.*, Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009). Другие примеры лентивирусных векторов, которые могут применяться в клинике, включают, не ограничиваясь перечисленными, *например,* технологию доставки генов LENTIVECTOR® от Oxford BioMedica, векторную систему LENTIMAX™ от Lentigen и т.п. Также доступны и известны специалисту в данной области техники неклинические типы лентивирусных векторов. Другие примеры лентивирусных векторов представлены pLENTI-EF1α (SEQ ID NO: 870) и pLENTI-EF1α-DWPRE (SEQ ID NO: 871).

[00126] «Млекопитающее» в настоящем документе относится к любому представителю класса *Mammalia*, включая, без ограничений, человека и не являющихся человеком приматов, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и человекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, свиньи, козы и лошади; домашних млекопитающих, таких как собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки, и т.п. Термин не подразумевает конкретного возраста или пола. Соответственно, предусмотрено включение взрослых и новорожденных субъектов, а также плодов, мужского или женского пола в объем указанного термина.

[00127] В настоящем документе «не встречающийся в природе антигенсвязывающий домен TCR» относится к связывающему домену, функционально связанному с константной областью TCR, химерному и не встречающемуся в природе при сравнении с присутствующим в природе TCR. Другими словами, не встречающийся в природе антигенсвязывающий домен TCR «сконструирован» с применением рекомбинантных методик молекулярной биологии таким образом, чтобы он был функционально связан с TCR и, кроме того, был получен или происходил из молекулы, отличной от обнаруживаемого в природе TCR. Антигенсвязывающий домен, отличный от обнаруживаемого в природе TCR, включает фрагменты антител vH и vL, фрагменты гуманизированных антител, фрагменты химерных антител, лиганды рецепторов и т.п.

[00128] Термин «функционально связанный» относится к

функциональной связи или ассоциации между первым компонентом и вторым компонентом, такой, чтобы обеспечивать функциональность каждого компонента. Например, «функционально связанный» включает образование связи между регуляторной последовательностью и гетерологичной последовательностью нуклеиновой кислоты, приводящее к экспрессии последней. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты функционально связана со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, если первая последовательность нуклеиновой кислоты находится во функциональной взаимосвязи с второй последовательностью нуклеиновой кислоты. В контексте двух полипептидов, которые функционально связаны, первый полипептид функционирует таким же образом, как если бы он был независим от какой-либо связи, и второй полипептид функционирует так, как если бы между ними не было связи.

[00129] «Процент идентичности» в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидов относится к двум или более одинаковым последовательностям. Две последовательности «по существу идентичны», если указанные две последовательности содержат установленный процент одинаковых остатков аминокислот или нуклеотидов (*например,* идентичны на 60%, необязательно на 70%, 71%. 72%. 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% на протяжении установленной области или, если область не установлена, на протяжении всей последовательности) при сравнении и выравнивании с максимальным соответствием в пределах окна сравнения или заданной области, по оценке с применением одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей; или с применением выравнивания вручную и визуального исследования. Необязательно, идентичность имеет место на протяжении области длиной по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов (или 10 аминокислот), или, более предпочтительно, на протяжении области длиной 100-500, или 1000, или более нуклеотидов (или 20, 50, 200 или более аминокислот).

[00130] При сравнении последовательностей, как правило,

одна последовательность используют в качестве референсной последовательности, с которой сравнивают тестируемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестируемая и референсная последовательности вводят в компьютер, при необходимости задают координаты подпоследовательностей и задают программные параметры алгоритма сравнения последовательностей. могут быть использованы устанавливаемые по умолчанию программные параметры или могут быть заданы альтернативные параметры. После этого алгоритм сравнения последовательностей рассчитывает процент идентичности тестируемых последовательностей и референсной последовательности на основании указанных программных параметров. Способы выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области техники. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть проведено, *например,* с применением алгоритма локальной гомологии Смита и Уотермана (Smith and Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c), с применением алгоритма выравнивания областей гомологии Нидлмана и Вунша (Needleman and Wunsch (1970) **J.** Mol. Bioi. 48:443), метода поиска сходства Пирсона и Липмана (Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444), с применением компьютеризированных вариантов указанных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в пакете программного обеспечения Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Мэдисон, Висконсин), или с применением выравнивания вручную и визуального исследования (см., например, Brent *et al.,* (2003) Current Protocols in Molecular Biology).

[00131] Два примеры алгоритмов, которые могут применяться для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, представлены алгоритмами BLAST и BLAST 2.0, который описан в источниках: Altschul *et al.,* (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402; и Altschul *et al.,* (1990) **J.** Mol. Bioi. 215:403-410, соответственно. Открытый доступ к программному обеспечению для проведения анализов BLAST предоставляет Национальный центр биотехнологической информации (National Center for Biotechnological Information).

[00132] Процент идентичности двух последовательностей аминокислот может также быть определен с использованием алгоритма из источника: E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с применением таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за продление пропуска, равного 12 и штрафа за пропуск в последовательности, равного 4. Кроме того, процент идентичности двух последовательностей аминокислот может быть определен с использованием алгоритма из источника: Needleman and Wunsch (1970) **J.** Mol. Bioi. 48:444-453), который был включен в программу GAP пакета программного обеспечения GCG (доступную по ссылке: www.gcg.com), с применением матрицы Blossom 62 или P AM250, штрафа за введение пропуска, равного 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4; и штрафа за удлинение пропуска, равного 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[00133] Термин «полинуклеотид», «нуклеиновая кислота» или «рекомбинантная нуклеиновая кислота» относится к полимерам нуклеотидов, таким как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и, в подходящих случаях, рибонуклеиновая кислота (РНК).

[00134] Термины «белок» или «полипептид», которые используются в настоящем документе взаимозаменяемо, включают одну или более цепей из химических строительных блоков, называемых аминокислотами, которые соединены между собой химическими связями, называемыми пептидными связями.

[00135] Термин «ретровирусный вектор» относится к вектору, происходящему из по меньшей мере части генома ретровируса. Примеры ретровирусных векторов включают MSCVneo, MSCV-pac (или MSCV-puro), MSCV-hygro, поставляемые Addgene или Clontech. Другим примером ретровирусного вектора является MSCV-Bgl2-AvrII-Bam-EcoR1-Xho-BstB1-Mlu-Sal-ClaI.I03 (SEQ ID NO: 872).

[00136] Термин «транспозон "Спящая красавица"» или «Вектор на основе транспозона "Спящая красавица"» относится к вектору, происходящему из по меньшей мере части генома транспозона «Спящая красавица». Примером вектора на основе транспозона «Спящая красавица» является pSBbi-Pur (SEQ ID NO: 874). Другие

примеры векторов на основе транспозона «Спящая красавица», кодирующих SIR, приведены в SEQ ID NO: 875 и SEQ ID NO: 876.

[00137] Термин «scFv» относится к слитому белку, содержащему по меньшей мере один фрагмент антитела, содержащий вариабельную область легкой цепи, и по меньшей мере один фрагмент антитела, содержащий вариабельную область тяжелой цепи, при этом указанные вариабельные области легкой и тяжелой цепей соединены в непрерывную последовательность, *например*, посредством синтетического линкера, *например*, короткого гибкого полипептидного линкера, и способны экспрессироваться в виде одноцепочечного полипептида, причем указанный scFv сохраняет специфичность интактного антитела, из которого он происходит. Если не указано иное, в настоящем документе scFv могут содержать вариабельные области vL и vH в любом порядке, *например*, относительно N-конца и C-конца полипептида, scFv может содержать vL-линкер-vH, или может содержать vH-линкер-vL. Согласно настоящему изобретению scFv также определен как vL-Gly-Ser-линкер-vH. Например, FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH относится к scFv, содержащему фрагменты vL и vH моноклонального антитела FMC63, соединенного линкером, состоящим из остатков Gly и Ser. Последовательность аминокислот примера Gly-Ser-линкера приведена в SEQ ID NO: 2500. Как вариант, scFv также определяют как (vL+vH). Например, FMC6-(vL+vH) относится к scFv, содержащему фрагменты vL и vH антитела FMC63, соединенные линкером, где фрагмент vL локализован на N-конце.

[00138] Термин «сигнальный домен» относится к функциональной области белка, который передает информацию в клетке, обеспечивая регуляцию клеточной активности через определенные сигнальные пути путем генерирования вторичных посредников или функционирования в качестве эффекторов, отвечающих на сигналы таких посредников.

[00139] Термин «синтетический иммунный рецептор» или, как вариант, «SIR» относится к набору полипептидов, согласно некоторым вариантам реализации, как правило, двум, которые при экспрессии в эффекторной клетке обеспечивают специфичность указанной клетки в отношении целевой клетки, как правило,

раковой клетки, и генерацию внутриклеточного сигнала. Согласно типичному варианту реализации SIR содержит один или более антигенсвязывающих доменов (*например,* антитело или фрагмент антитела, лиганд или рецептор), которые связываются с антигенами согласно описанию в настоящем документе, и соединены с один или более константных цепей Т-клеточного рецептора или областей необязательным линкером. Согласно некоторым вариантам реализации полипептиды в указанном наборе расположены непрерывно друг относительно друга. Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит два или более набора из двух или более полипептидов. Полипептиды в каждом наборе SIR расположены непрерывно друг относительно друга (функциональная полипептидная единица 1), но не непрерывно относительно полипептидов из другого набора (функциональная полипептидная единица 2). Согласно некоторым аспектам константные цепи (или области) Т-клеточного рецептора SIR выбраны из константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCR-альфа, или hTCRα, или hTCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или hTCR-бета-1, или hTCRβ1, или hTCRb1, или Cβ1), Т-клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или hTCR-бета-2, или hTCRβ2, или hTCRb2, или Cβ2, также называемый TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или hTCR-гамма, или hTCRγ, или hTCRg, или hTCRγ1, или hTCR-гамма-1, или Cγ) или Т Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или hTCR-дельта, или hTCRd, или hTCRδ, или Cδ). Согласно некоторым вариантам реализации указанные константные цепи TCR SIR кодируют их последовательности нуклеотидов дикого типа тогда как согласно другим аспектам константные цепи TCR SIR кодируют последовательности, не являющиеся последовательностями дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации константные цепи TCR SIR кодируют их кодон-

оптимизированные последовательности. Согласно некоторым вариантам реализации константные цепи TCR SIR кодируют последовательности полипептидов дикого типа, тогда как согласно другим вариантам реализации константные цепи TCR SIR кодируют полипептиды, несущие одну или более мутаций. Согласно некоторым вариантам реализации константные цепи TCR SIR кодируют их кодон-оптимизированные последовательности, несущие одну или более мутаций. SIR, который содержит антигенсвязывающий домен (*например,* scFv или vHH), который нацелен на специфический маркер опухоли «X», такой как описанные в настоящем документе, также называют X-SIR или XSIR. Например, SIR, который содержит антигенсвязывающий домен, который нацелен на CD19, называют CD19-SIR или CD19SIR. Константная цепь TCR/домен SIR может происходить из того же вида, для которого указанный SIR будет в конечном итоге использован. Например, для применения у человека может быть благоприятным, чтобы константная цепь TCR SIR происходила из константных цепей TCR человека или состояла из них. Однако в некоторых случаях благоприятно, чтобы константная цепь TCR происходила из того же вида, в котором указанный SIR будет в конечном итоге использован, однако была модифицирована так, чтобы нести замены аминокислот, которые повышают экспрессию константных цепей TCR. Например, для применения у человека может быть благоприятным, чтобы константная цепь TCR SIR происходила из константных цепей TCR человека или состояла из константных цепей TCR человека, в которых, тем не менее, определенные аминокислоты заменены на соответствующие аминокислоты из константных цепей TCR мыши. Такие муринизированные константные цепи TCR обеспечивают повышенную экспрессию SIR. Последовательности аминокислот примеров муринизированных константных цепей TCR приведены в SEQ ID NO: 3017, SEQ ID NO: 3033-3039 (см. также **таблицы 1-3**). SIR или его функциональная часть может включать на аминоконце, или на карбоксильном конце, или на обоих концах дополнительные аминокислоты, которые не обнаруживаются в последовательности аминокислот TCR или антигенсвязывающего домена, входящего в состав SIR. Желательно, чтобы дополнительные аминокислоты не влияли на биологическую

функцию SIR или его функциональной части, *например*, распознавание целевых клеток, детекцию рака, лечение или предотвращение рака и т.п. Более желательно, чтобы дополнительные аминокислоты повышали биологическую активность по сравнению с биологической активности исходного SIR.

[00140] Термин «стимуляция» относится к первичному ответу, индуцируемому связыванием стимулирующей молекулы (*например*, комплекса TCR/CD3 или SIR) с когнатным лигандом (или целевым антигеном в случае SIR), с опосредованием таким образом передачи сигнала, например, однако не ограничиваясь указанным, передачи сигнала через TCR/CD3. Стимуляция может опосредовать измененную экспрессию определенных молекул.

[00141] Термин «стимулирующая молекула» относится к молекуле, экспрессируемой иммунной клеткой (*например*, Т-клеткой, NK-клеткой, B-клеткой), которая обеспечивает цитоплазматическую сигнальную последовательность или последовательности, регулирующую(ие) активацию иммунной клетки стимулирующим образом действуя по меньшей мере на некоторый аспект сигнального пути иммунной клетки. Согласно одному аспекту указанный сигнал представляет собой первичный сигнал, инициируемый, например, связыванием комплекса TCR/CD3 с молекулой MHC, нагруженной пептидом, который приводит к опосредованию ответа Т-клеток, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, пролиферации, активации, дифференцировки и т.п. Первичная цитоплазматическая сигнальная последовательность (также называемая «первичным сигнальным доменом»), которая действует в качестве стимулирующей, может содержать сигнальный мотив, который известен как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив, или ITAM. Примеры содержащих ITAM цитоплазматических сигнальных последовательностей включает, не ограничиваясь перечисленными, происходящие из CD3-зета, общей цепи FcR гамма (FCERIG), Fc-гамма RIIa, FcR-бета (Fc-эпсилон RIb), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD79a, CD79b, DAPIO и DAP12.

[00142] Термин «субъект» включает живые организмы, у которых может быть вызван иммунный ответ (*например*, любых одомашненных млекопитающих или человека).

[00143] Термины «Т-клетка» и «Т-лимфоцит» являются взаимозаменяемыми и используются в настоящем документе как синонимы. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, необученные Т-клетки («предшественники лимфоцитов»), Т-клетки центральной памяти, эффекторный Т-клетки памяти, стволовые Т-клетки памяти (T_{scm}), происходящие из иПСК Т-клетки, синтетические Т-клетки или их комбинации.

[00144] Термин «терапевтический эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться различным образом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, *например,* уменьшением объема опухоли, снижением количества раковых клеток, снижением количества метастазов, увеличением ожидаемой продолжительности жизни, уменьшением пролиферации раковых клеток, уменьшением выживаемости раковых клеток, уменьшением титра инфекционного агента, уменьшением числа колоний инфекционного агента, облегчением различных физиологических симптомов, ассоциированных с болезненным состоянием. «Терапевтический эффект» может также проявляться способностью пептидов, полинуклеотидов, клеток и антител в принципе предотвращать возникновение заболевания или предотвращать рецидив заболевания.

[00145] Термин «вектор для переноса» относится к композиции веществ, которая содержит выделенную нуклеиновую кислоту и может применяться для доставки указанной выделенной нуклеиновой кислоты внутрь клетки. В данной области техники известны многочисленные векторы, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, линейные полинуклеотиды, полинуклеотиды, ассоциированные с ионными или амфифильными соединениями, плазмиды и вирусы. Соответственно, термин «вектор для переноса» включает автономно реплицирующуюся плазмиду или вирус. Термин также подразумевает включение неплазмидных и невирусных соединений, которые облегчают перенос нуклеиновой кислоты в клетки, таких как, например, полилизиновое соединение, липосомы и т.п. Примеры вирусных векторов для переноса включают, не ограничиваясь перечисленными, аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы, ретровирусные векторы,

лентивирусные векторы и т.п.

[00146] «Лечение» и «лечить» в настоящем документе относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным мерам, целью которых является предотвращение или замедление (облегчение) целевого патологического состояния, предотвращение указанного патологического состояния, преследование или получение благоприятных результатов; или снижение вероятности развития указанного состояния у индивидуума, даже если лечение в конечном итоге было неуспешным. Нуждающиеся в лечении включают уже имеющих указанное состояние, а также подверженных риску указанного состояния или тех, у кого указанное состояние следует предотвратить.

[00147] «Опухоль» в настоящем документе относится к росту и пролиферации всех неопластических клеток, злокачественных или доброкачественных, и всех предраковых и раковых клеток и тканей.

[00148] Термин «зета» или, как вариант, «зета-цепь», «CD3-зета» или «TCR-зета» определен как белок с номером доступа в GenBank BAG36664.1 или эквивалентные остатки вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п., и «стимулирующий домен зета» или, как вариант, «стимулирующий домен CD3-зета», или «стимулирующий домен TCR-зета» определен как остатки аминокислот цитоплазматического домена зета-цепи или его функциональных производных, достаточные для функциональной передачи начального сигнала, необходимого для активации Т-клеток. Согласно одному аспекту цитоплазматический домен зета-цепи содержит остатки 52-164 номера доступа в GenBank BAG36664.1 или эквивалентные остатки вида, не являющегося человеком, *например,* мыши, грызуна, обезьяны, человекообразной обезьяны и т.п., представляющие собой его функциональные ортологи. Согласно одному аспекту «стимулирующий домен зета» или «стимулирующий домен CD3-зета» представляет собой последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18. Согласно одному аспекту «стимулирующий домен зета» или стимулирующий домен «CD3-зета» представляет собой последовательность, представленную в SEQ ID N0:20.

[00149] Согласно описанию выше и в остальных разделах настоящего документа все цепи указанных SIR согласно настоящему описанию имеют общую структуру: сигнальный пептид- (связывающий домен)- (необязательный линкер)- (Т-клеточный рецептор константная область)- (необязательный вспомогательная молекула). Константная область Т-клеточного рецептора из SIR может содержать слияние между константной цепью Т-клеточного рецептора и сигнальной цепью CD3, с необязательным костимулирующим доменом. Примеры слитых белков константной цепи TCRβ и CD3z приведены в SEQ ID NO: 12401-12407. Примеры слитых белков константной цепи TCRβ и CD3z с дополнительным костимулирующим доменом приведены в SEQ ID NO: 12408-12409. Примеры слитых белков константной цепи TCRα и CD3z приведены в SEQ ID NO: 12422-12426. Примеры слитых белков константной цепи TCRα и CD3z с дополнительным костимулирующим доменом приведены в SEQ ID NO: 12427-12428. Далее описан каждый «домен» или «участок» SIR согласно настоящему изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные TCR могут быть передвинуты и скомбинированы с разными связывающими доменами, *и т.п.*

[00150] Согласно настоящему изобретению предложены последовательности полинуклеотидов, кодирующие SIR согласно настоящему описанию, полипептиды SIR, экспрессионные конструкции, рекомбинантным способом сконструированные клетки, содержащие SIR или конструкции согласно настоящему описанию, а также способ получения и применения таких полипептидов, полинуклеотидов и клеток.

[00151] Согласно настоящему изобретению предложена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая синтетический иммунный рецептор (SIR), отличающийся тем, что указанный SIR содержит один или более антигенсвязывающих доменов (*например,* антитело или фрагмент антитела, аутоантиген, лиганд или рецептор), которые связываются с антигенами согласно описанию в настоящем документе и соединены с одной или более константными цепями Т-клеточного рецептора.

[00152] Согласно некоторым вариантам реализации SIR может

содержать или состоять из единственного антигенсвязывающего домена, присоединенного к одной константной цепи Т-клеточного рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации SIR может содержать более одного антигенсвязывающего фрагмента или состоять из более чем одного антигенсвязывающего фрагмента (*например,* фрагмента vL и vH, или двух фрагментов vHH), соединенных линкером и, в свою очередь, присоединенных к одной константной цепи Т-клеточного рецептора (*например*, SEQ ID NO: 1169, SEQ ID NO: 1182, SEQ ID NO: 10497-10508; 10524-10538). Согласно другим вариантам реализации SIR содержит два антигенсвязывающих домена или состоит из двух антигенсвязывающих доменов, каждый из которых соединен внутри рамки с отдельной константной цепью Т-клеточного рецептора (*например*, SEQ ID NO: 1200). Например, антигенсвязывающий домен 1 соединен с константной цепью TCRα (Cα), составляя функциональную единицу 1, а антигенсвязывающий домен 2 соединен с константной цепью TCRβ (Cβ), составляя функциональную единицу 2. Две функциональные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке для придания им функциональной активности. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют с использованием одного вектора, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют в одних и тех же клетках с использованием разных векторов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют путем трансфекции одной последовательностью мРНК, которая кодирует обе функциональные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двух разных последовательностей мРНК, каждая из которых кодирует одну функциональную единицу.

[00153] Согласно другим вариантам реализации SIR содержит антигенсвязывающий домен или состоит из антигенсвязывающего домена, который соединен с одной константной цепью Т-клеточного рецептора (функциональная единица 1), но коэкспрессируется с

второй константной цепью Т-клеточного рецептора (*например*, SEQ ID NO: 1620). Назначение второй константной цепи Т-клеточного рецептора в таких SIR заключается в облегчении экспрессии на поверхности клеток функциональной единицы 1 (*например*, антигенсвязывающего домена 1, соединенного с константной цепью Т-клеточного рецептора). Соответственно, вторая константная цепь Т-клеточного рецептора может быть экспрессирована отдельно или экспрессирована в виде слитого белка, несущего эпитопную метку (*например* MYC, V5, AcV5, G4Sx2, StrepTagII и т.п.), или экспрессирована в виде слитого белка, несущего любой нерелевантный фрагмент белка (*например*, фрагмент vL или vH), который не влияет на сборку и функцию функциональной единицы 1. Например, SIR может содержать антигенсвязывающий домен 1 или состоять из антигенсвязывающего домена 1, который соединен с Cα, и пустую (*т.е.* без антигенсвязывающего домена) Cβ (*например*, SEQ ID NO: 1620). Две функциональные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке для придания им функциональной активности. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют с использованием одного вектора, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют в одних и тех же клетках с использованием разных векторов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные две функциональные единицы SIR коэкспрессируют путем трансфекции одной последовательностью мРНК, которая кодирует обе функциональные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двух разных последовательностей мРНК, каждая из которых кодирует одну функциональную единицу.

[00154] Описанные в настоящем документе SIR может кодировать единственная полинуклеотидная цепь, транслируемая в единственную полипептидную цепь, которая затем расщепляется на разные белки. Молекула нуклеиновой кислоты кодирующая SIR, может содержать одну или более лидерных последовательностей (также

известных как сигнальные пептиды). Согласно одному варианту реализации каждую функциональную единицу SIR (*например*, антигенсвязывающий домен, соединенный с константной цепью Т-клеточного рецептора, плюс фурин-SGSG-расщепляемый линкер, или константной цепью Т-клеточного рецептора, плюс фурин-SGSG-расщепляемый линкер) может предварять лидерная последовательность, которая направляет указанный SIR к поверхности клеток в качестве трансмембранного белка I типа. Согласно одному варианту реализации антигенсвязывающий домен SIR обращен во внеклеточную среду. Согласно некоторым вариантам реализации указанная лидерная последовательность содержит последовательность нуклеиновой кислоты из любой из SEQ ID NO: 1-9 и последовательность аминокислот из SEQ ID NO: 2300 - SEQ ID NO: 2302. Согласно некоторым вариантам реализации короткие последовательности нуклеиновых кислот (3-9 нуклеиновых кислот), содержащие сайты рестрикции ферментами, локализованы между разными субъединицами SIR, *например*, между сигнальной последовательностью и антигенсвязывающим доменом SIR, или между антигенсвязывающим доменом и цепью TCR.

[00155] Могут быть получены синтетические иммунные рецепторы (SIR) с разными константными цепями TCR. Константные цепи TCR могут кодировать их последовательности дикого типа, последовательности, не являющиеся последовательностями дикого типа, или кодон-оптимизированные последовательности. Кроме того, константные цепи TCR могут нести специфические мутации (*например*, константная цепь TCRβ содержит одну или более мутаций, приведенных в **таблице 2 или 3**, а константная цепь TCRα содержит одну или более мутаций из **таблицы 1**) для повышения экспрессии на поверхности клеток и/или взаимного спаривания и снижения спаривания с эндогенными цепями TCR. Мутации в домене TCR SIR модифицируют аффинность связывания мишени или и/или экспрессию SIR клетками, соответственно. Например, настоящим изобретением предусмотрена популяция разнообразных SIR, направленных против конкретной антигенной мишени, дизайн и скрининг которых может проводиться, на основе оптимизации кодонов последовательностей

нуклеиновой кислоты и/или мутации в цепи TCR, способствующей спариванию или экспрессии, и/или применения линкера между связывающим доменом и доменом TCR. Согласно некоторым вариантам реализации иммунная эффекторная клетка, экспрессирующая SIR из пула, демонстрирует более чем 2-кратное, более чем 5-кратное, более чем 10-кратное и даже более чем 100-кратное различие по одной или более характеристикам, выбранным из группы, включающей аффинность связывания антигена, экспрессии на поверхности клеток, клеточной сигнализации, репортерной активности NFAT, цитотоксичности, секреции цитокинов, пролиферации, персистентности *in vivo*, экспрессии маркеров истощения и активности *in vivo*, по сравнению с сопоставимой иммунной эффекторной клеткой, экспрессирующей другой SIR из указанного пула, содержащего тот же связывающий домен (*например*, связывающий домен, происходящий из того же scFv, что и присутствующий в тестируемом SIR), при проведении анализов в аналогичных условиях. Настоящим изобретением предусмотрена библиотека молекул X-SIR, где X представляет собой мишень антигенсвязывающего домена, таким образом, библиотека или «пул» обеспечивает SIR с варьирующей аффинностью связывания, уровнями экспрессии и функциональными характеристиками (*например*, цитотоксичностью, продуцированием цитокинов и долгосрочной персистентностью). Согласно некоторым вариантам реализации SIR в пуле более чем 2-кратно, предпочтительно более чем 5 -кратно, даже более предпочтительно более чем 10-кратно, и еще более предпочтительно более чем 100-кратно различаются по одной или более характеристикам, выбранным из группы, состоящей из аффинности связывания антигена, экспрессии на поверхности клеток, цитотоксичности, секреции цитокинов, пролиферации Т-клеток, персистентности Т-клеток, истощения по Т-клеткам и активности *in vivo* при экспрессии в иммунной эффекторной клетке по сравнению с другим SIR в пуле, содержащем тот же связывающий домен, (*например*, связывающий домен, происходящий из того же scFv, что и присутствующий в тестируемом SIR), при проведении анализов в аналогичных условиях. Разные SIR в пуле могут быть помечены разными «штрихкодирующими» ДНК, чтобы обеспечить их

идентификацию с помощью секвенирования нового поколения или других методик, известных в данной области техники. Примеры «штрихкодов» представлены в SEQ ID NO: 864-869. Указанные штрихкоды могут быть инсертированы в вектор, кодирующий SIR, в удобной локализации, так, чтобы они не влияли на экспрессию SIR. Согласно примеру варианта реализации штрихкоды инсертируют непосредственно после стоп-кодона SIR в 3′-направлении. Специалист в данной области техники может провести скрининг таких пулов для идентификации X-SIR с требуемой аффинностью связывания, уровнем экспрессии или функциональными характеристиками, с применением одного или более из анализов, описанных в настоящем документе. Разные SIR или разные пулы SIR могут подходить для разных заболеваний и болезненных состояний, и могут быть скомбинированы с получением разнообразного поликлонального иммунного ответа. Соответственно, Т-клетка, экспрессирующая SIR с более высокой аффинностью в отношении мишени, может более эффективно обеспечивать киллинг опухолевых клеток в краткосрочной перспективе, однако может быстро истощаться и/или иметь краткосрочную персистентность *in vivo*. Такие Т-клетки, экспрессирующие высокоаффинный SIR, могут быть скомбинированы с Т-клетками, экспрессирующими низкоаффинные SIR, которые могут не настолько эффективно обеспечивать киллинг опухолевых клеток в краткосрочной перспективе, однако могут не истощаться быстро и/или могут дольше персистировать *in vivo*. SIR согласно настоящему описанию, в том числе разные пулы SIR, могут быть также скомбинированы с другими генетически сконструированными Т-клетками, такими как CAR-Т-клетки, для обеспечения разнообразия иммунного ответа. Соответственно, согласно настоящему изобретению предложена библиотека X-SIR.

[00156] Согласно описанию выше в настоящем документе SIR содержит один или более антигенсвязывающих доменов, функционально связанных с одной или более областями константной цепи Т-клеточного рецептора (TCR). SIR согласно настоящему описанию может содержать константную область цепи бета 1 (Cβ1) человека или константную область цепи бета 2 человека (Cβ2).

Согласно одному варианту реализации указанная константная область цепи бета (1 или 2) человека из SIR содержит основную аминокислоту в положении 18. Указанная основная аминокислота выбрана из группы, состоящей из аргинина (R) и лизина (K). Термин «положение 18» относится к 18-му остатку аминокислоты в последовательности из SEQ ID NO: 3025 (для Cβ2) или SEQ ID NO: 3024 (для Cβ1). Помимо указанной мутации в положении 18 Cβ1 или Cβ2 из SIR может содержать дополнительные мутации, при условии сохранения интактной биологической функции SIR. Биологическая активность является интактной, если она по-прежнему проявляется аналогичным образом, хотя и не идентичным (*например*, проявляется лучше или хуже). Термин «функция SIR» относится к способности SIR специфически связываться с определенным антигеном, *например*, с конкретной аффинностью, и/или отвечать на него путем активации клеточной сигнализации, что приводит к активации функций Т-клеток, таких как активация, пролиферация, секреция цитокинов и/или цитотоксичность.

[00157] Согласно одному варианту реализации указанный SIR содержит по меньшей мере одну дополнительную мутацию в цепях Cβ1 или Cβ2 наряду с основной аминокислотой в положении 18. Указанная мутация выбрана из группы, состоящей из аланина (A) в положении 22, изолейцина (I) в положении 133, аланина (A) в положении 136 и гистидина (H) в положении 139, причем перечисленные положения соответствуют положениям в последовательности из SEQ ID NO: 3025 (для Cβ2) или SEQ ID NO: 3024 (для Cβ1). Согласно другому варианту реализации указанный SIR содержит основную аминокислоту в положении 18 цепи Cβ1 или цепи Cβ2, и две или более дополнительных мутаций из группы, состоящей из аланина (A) в положении 22, изолейцина (I) в положении 133, аланина (A) в положении 136 и гистидина (H) в положении 139, причем перечисленные положения соответствуют положениям в последовательности из SEQ ID NO: 3025 (для Cβ2) или SEQ ID NO: 3024 (для Cβ1).

[00158] В настоящем описании продемонстрировано, что SIR,

содержащие дополнительные остатки цистеина в константной области цепей α и β, могут способствовать преимущественному взаимному спариванию, увеличивать общую поверхностную экспрессию введенного SIR, улучшать аффинность связывания целевого антигена и улучшать функциональность. Например, SIR с мутацией Thr 48 Cys (T48C) в Cα и мутацией Ser-57-Cys (S57C) в цепи Cβ1 или Cβ2 содержит между указанными двумя цепями дополнительную дисульфидную связь, которая уменьшает ошибочное спаривание с эндогенными цепями TCR и улучшает функциональность. Другие локализации дисульфидных связей (или их комбинаций) представлены следующими: Cα-T48C с Cβ1 или Cβ2-S57C, Cα-S15C и Cβ1 или Cβ2-E15C, Cα-T45C и Cβ1 или Cβ2-D59C, Cα-T45C и Cβ1 или Cβ2-S77C, Cα-Y1°C и Cβ1 или Cβ2-S17C.

[00159] Другой способ преодоления проблемы нежелательного спаривания введенных TCRα- и TCRβ-цепей с эндогенными цепями TCR включает использование конфигурации «выступ-во-впадине» или «впадина-в-выступ», и электростатической среды. В настоящем описании продемонстрировано, что SIR с мутацией Ser 61 Arg (S61R) в Cα и мутацией Arg 79 Gly (R79G) в цепи Cβ1 или цепи Cβ2 также приводит к снижению ошибочного спаривания с эндогенными цепями TCR и повышению функциональности. Другие способы повышения экспрессии введенных цепей TCR, такие как удаление сайтов N-гликозилирования, могут также применяться в способе согласно настоящему описанию для получения SIR с повышенными поверхностной экспрессией и функциональностью.

[00160] Другой способ преодоления проблемы нежелательного спаривания введенных TCRα- и TCRβ-цепей SIR с эндогенными цепями TCR включает применение генетического нацеливания для нокаута экспрессии эндогенных цепей TCRα или/и TCRβ. Нокаут эндогенных цепей TCRα или/и TCRβ может быть достигнут путем использования ряда методик, известных в данной области техники, например, использования CRISP/Cas9 и нуклеаз с цинковыми пальцами. В SEQ ID No: 897 и 898 приведены последовательности гРНК, нацеленных на локусы TCRα и TCRβ. Указанная гРНК может быть введена в Т-

клетки, или иПСК, или стволовые клетки наряду с Cas9 мРНК для нокаута экспрессии эндогенных цепей TCRα и TCRβ. Такие клетки с нокаутированными TCRα/β могут применяться для введения SIR согласно настоящему описанию. Согласно альтернативному варианту реализации такой же подход может быть использован для повышения экспрессии и спаривания цепей cTCR, в том числе cTCR согласно настоящему описанию, приведенных в **таблице 7A.** При экспрессии в Т-клетках, где экспрессия эндогенных цепей TCR снижена или элиминирована, cTCR приобретают некоторые функциональные свойства SIR. Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения сначала в Т-клетки, или иПСК, или стволовую клетку могут быть введены SIR или cTCR, а затем нокаутированы цепи TCRα и TCRβ. По существу аналогичный способ может быть использован для снижения или элиминации экспрессии эндогенных цепей TCRγ или/и TCRδ, если это требуется для экспрессии SIR или cTCR в клетках TCRγδ.

[00161] В **таблицах 1-3** приведены неограничивающие примеры подходящих замен в полипептидных цепях Cα, Cβ1 и Cβ2. Возможны также дополнительные замены. Например, в положении одной и той же «мутации» могут быть использованы эквивалентные аминокислоты (*т.е.* консервативная замена).

[00162] Дополнительные мутации в константных областях TCRα, TCRβ1 и TCRβ2, приводящие к повышенной экспрессии введенных цепей SIR и уменьшению ошибочного спаривания с эндогенными цепями TCR, могут быть включены в дизайн SIR согласно настоящему описанию. Кроме того, из опубликованных источниках известно, что TCR мыши экспрессируются лучше по сравнению с TCR человека. В настоящем описании продемонстрировано, что SIR, содержащие муринизированные цепи TCRα и β человека (*т.е.* в котором определенные остатки аминокислот константных областей TCRα и β человека заменены соответствующим аминокислотами из цепей TCRα и β мыши) экспрессируются лучше, чем SIR, содержащие последовательности аминокислот дикого типа константных цепей TCRα и β человека. Дополнительные мутации цепей TCRα и TCRβ

человека могут быть получены аналогичным образом на основе последовательности цепей TCRα и TCRβ мыши. SIR, содержащие такие муринизированные цепи TCRα и TCRβ, могут быть легко протестированы в анализах, описанных в настоящем документе (*например,* связывания с целевыми антигенами с применением анализа связывания с NLuc, анализа секреции цитокинов, киллинга клеток, анализа с Jurkat NFAT-GFP и т.п.), с идентификацией вариантов, которые приводят к повышенной экспрессии и/или функциональной активности SIR.

[00163] Нуклеиновые кислоты, кодирующие SIR согласно настоящему описанию, кодируют одну или более константных цепей или областей Т-клеточного рецептора. Последовательности нуклеиновых кислот примеров константных цепей или областей Т-клеточного рецептора, которые могут применяться для получения SIR, приведены в SEQ ID NO: 730-775, 10427-10452 и 10464-10471. Соответствующие последовательности аминокислот приведены в SEQ ID NO: 3010-3055, 12384-12409 и 12421-12428 (**таблица 4**). Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константные цепи Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит последовательности дикого типа константных цепей Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα; SEQ ID NO: 730 и 731), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или Cβ1; SEQ ID NO: 744), Т-клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2, также называемого TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ; SEQ ID NO: 745 и 746), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека (пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ; SEQ ID NO: 769) или Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ).

[00164] Таблица 4:

SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок	НАЗВАНИЕ		SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок	НАЗВАНИЕ

	)				)	
730	3010	hTCR-альфа-константная область_X02883.1		752	3032	hTCRb1-opt4 (оптимизированная)
731	3011	hTCRa-WT (дикого типа)		753	3033	hTCRb-KAIAH
732	3012	hTCRa-CSDVP		754	3034	hTCRb-K18A22
733	3013	hTCRa-opt2		755	3035	hTCRb-K18I133
734	3014	hTCRa-opt3		756	3036	hTCRb-K18A136
735	3015	hTCRa-T48C-opt		757	3037	hTCRb-K18H139
736	3016	hTCRa-T48C-opt1		758	3038	hTCRb-R18A22
737	3017	hTCRa-SDVP		759	3039	hTCRb-R18
738	3018	hTCRa-S61R		760	3040	hTCRb-KAIAHG
739	3019	hTCRa-SDVPR		761	3041	hTCRb-KAG
740	3020	hTCRa-SD		762	3042	hTCRb-R79G
741	3021	hTCRaECD*-CD3zECDTMCP-opt2		763	3043	mTCRb-opt
742	3022	mTCRa-opt		764	3044	cTCRb-opt
743	3023	cTCRa-opt		765	3045	hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt
744	3024	hTCR-b1-константная область_X00437.1		766	3046	пре-TCRa-U38996.1
745	3025	hTCR-b2-константная область_L34740		767	3047	пре-TCRa
746	3026	hTCRb-WT		768	3048	пре-TCRa-del48
747	3027	hTCRb-S57C-opt (также hTCRb-C57C-opt1)		769	3049	hTCR-гамма_M27331.1
748	3028	hTCRb-KACIAH		770	3050	hTCR-Гамма-opt
749	3029	hTCRb-opt2		771	3051	hTCR-дельта
750	3030	hTCRb-opt2-дельтаE		772	3052	hTCR-дельта-opt
751	3031	hTCRb-opt3		773	3053	hTCRa-opt2-Del

10427	12384	TCRa-Y10C		774	3054	hTCRb-RC
10428	12385	TCRa-S15C		775	3055	hTCRb-RAC
10429	12386	TCRa-T45C		10444	12401	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt
10430	12387	TCRb-E15C		10445	12402	hTCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt
10431	12388	TCRb-S17C		10464	12421	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10432	12389	TCRb-D59C		10465	12422	hTCRa-CSDVP-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10433	12390	TCRb-S77C		18228	18236	hTCRb-E15C-KAIAH
18226	18234	hTCRa-S15C-SDVP		18229	18237	hTCRb-E15C-KACIAH
18227	18235	hTCRa-S15C-CSDVP		10453	12410	TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt
10446	12403	hTCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt		10466	12423	hTCRa-T48C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10447	12404	hTCRb-E15C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt		10467	12424	hTCRa-Y10C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10448	12405	hTCRb-S17C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt		10468	12425	hTCRa-S15C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10449	12406	hTCRb-D59C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt		10469	12426	hTCRa-T45C-ECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2
10450	12407	hTCRb-S77C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt		10470	12427	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-28z-opt2
10451	12408	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTM-28z-opt		10471	12428	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-BBz-opt2
10452	12409	hTCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-		10472	12429	hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTM-BB-

		opt				CD3e-CP-opt2
* ECD - внеклеточный домен						

[00165] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константные цепи Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит не являющиеся последовательностями дикого типа последовательности нуклеиновых кислот Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или Cβ1), Т-клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2, также называемого TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ). Например, не являющаяся последовательностью дикого типа последовательность может представлять собой кодон-оптимизированную последовательность и/или последовательность, содержащую одну или более мутаций, которые приводят к мутации в кодируемом полипептиде.

[00166] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную цепь Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит кодон-оптимизированные последовательности Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или Cβ1), Т- клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2 также называемый TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека (пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ). Пример кодон-

оптимизированных последовательностей нуклеиновых кислот константной области TCRβ1 человека представлен в SEQ ID NO: 752. Примеры кодон-оптимизированных последовательностей нуклеиновых кислот константной области TCRβ2 человека представлены в SEQ ID NO: 749 и 750.

[00167] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную цепь Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит константные цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или Cβ1), Т-клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2, или Cβ2; также называемого TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ), которые несут специфические мутации (точечные мутации или делеции, или и первое, и второе), которые повышают экспрессию и спаривание цепей SIR и снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

[00168] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константную цепь Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR содержат константные цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета-1 человека (TCR-бета-1, или TCRβ1, или TCRb1, или Cβ1), Т-клеточного рецептора бета-2 человека (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2 или Cβ2; также называемого TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа человека ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или

TCRd, или TCRδ, или Cδ), кодон-оптимизированные и несущие специфические мутации (точечные мутации или делеции, или и первое, и второе), которые повышают экспрессию и спаривание цепей SIR и снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

[00169] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константные цепи Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит константные цепи дикого типа, константные цепи, не относящиеся к дикому типу, или кодон-оптимизированные константные цепи Т-клеточного рецептора альфа собачьих (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета собачьих (TCR-бета или TCRβ или TCRb или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа собачьих ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма собачьих (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта собачьих (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ).

[00170] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константные цепи Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит константные цепи Т-клеточного рецептора альфа собачьих (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета собачьих (TCR-бета или TCRβ или TCRb или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа собачьих (пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма собачьих (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ) или Т-клеточного рецептора дельта собачьих (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ), кодон-оптимизированные и несущие специфические мутации (точечные мутации или делеции, или и первое, и второе), которые повышают экспрессию и спаривание цепей SIR и снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

[00171] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая константные цепи Т-клеточного рецептора кодируемой молекулы SIR, содержит

константные цепи дикого типа, константные цепи, не относящиеся к дикому типу, или кодон-оптимизированные константные цепи Т-клеточного рецептора альфа мыши (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), Т-клеточного рецептора бета мыши (TCR-бета, или TCRβ, или TCRb, или Cβ), пре-Т-клеточного рецептора альфа мыши ((пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), Т-клеточного рецептора гамма мыши (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или Cγ), или Т-клеточного рецептора дельта мыши (TCR-дельта, или TCRd, или TCRδ, или Cδ), которые могут нести или не нести специфические мутации (точечные мутации или делеции, или и первое, и второе), которые повышают экспрессию и спаривание цепей SIR и снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

[00172] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 730, SEQ ID NO: 731 или SEQ ID NO: 733. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека, содержащей по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3010 или SEQ ID NO: 3011, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3010 или SEQ ID NO: 3011. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRa человека, содержащую последовательность из SEQ ID NO: 3010 или SEQ ID NO: 3011.

[00173] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной области Т-клеточного рецептора альфа человека (цепь), кодирующую последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3010, но несущую одну или более мутаций, включающих серин (S) в

положении 91, (D) в положении 92, валин (V) в положении 93, пролин (P) в положении 94, цистеин (C) в положении 48 и аргинин (R) в положении 61 (*например*, SEQ ID NO: 732, 735, 736, 737, 738, 739 или 740).

[00174] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной области Т-клеточного рецептора альфа человека (цепь), кодирующую последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3010, где, однако, одна или более аминокислот заменены на соответствующие аминокислоты константной цепи TCRα мыши (SEQ ID NO: 3022).

[00175] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 732. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRa человека, несущую замены аминокислот (CSDVP), которые усиливают экспрессию и спаривание цепей кодируемого полипептида с комплементарной константной цепью TCRb SIR и снижают спаривание цепей с эндогенной цепью TCRβ. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3012, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3012. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3012.

[00176] Согласно некоторым вариантам реализации

последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 737. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRa человека, несущую замены аминокислот (SDVP), которые повышают экспрессию кодируемого полипептида. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3017, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3017. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3017.

[00177] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 740. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRa человека, несущую замены аминокислот (SD), которые повышают экспрессию кодируемого полипептида. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3020, или последовательность, на 80-99% идентичную

последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3020. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3020.

[00178] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 736. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRα человека с заменой Thr 48 Cys (T48C), которая способствует образованию дополнительной межцепочечной дисульфидной связи при коэкспрессии с введенной мутантной константной цепью TCRβ человека, которая несет замену S57C (Ser57cys) и уменьшает спаривание цепей с эндогенной цепью TCRβ. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), содержащей по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3016, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3016. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3016.

[00179] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), представленную в SEQ ID NO: 738. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRα

человека с заменой Ser 61 Arg (S61R), которая способствует спариванию цепей при коэкспрессии с введенной мутантной константной цепью TCRβ человека, которая несет замену R79G (Arg79Gly) и снижает спаривание цепей с эндогенной цепью TCRβ. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), содержащей по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3018, или последовательности, на 80-99% идентичной последовательности аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3018. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3018.

[00180] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или hTCRa, или hTCRα, или Cα), приведенную в SEQ ID NO: 739. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRa человека, несущую замены аминокислот (SDVPR), которые повышают экспрессию кодируемого полипептида, и его спаривание с комплементарной константной цепью TCRβ, снижая спаривание цепей с эндогенной цепью TCRβ. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа человека (TCR-альфа, или TCRα, или TCRa, или Cα), содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3019, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности

аминокислот из SEQ ID NO: 3019. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3019.

[00181] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 744 или SEQ ID NO: 745. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3024 или SEQ ID NO: 3025, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3024 или SEQ ID NO: 3025. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: SEQ ID NO: 3024 или SEQ ID NO: 3025.

[00182] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), кодирующую последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3024 или SEQ ID NO: 3025, однако несущую одну или более мутаций, включающих основную аминокислоту (Arg или Lys) в положении 18, аланин (A) в положении 22, изолейцин (I) в положении 133, аланин (A) в положении 136, гистидин (H) в положении 139, цистеин (C) в положении 57 и/или Глицин (G) в положении 79.

[00183] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-

клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), кодирующую последовательность аминокислот константных цепей TCRβ1 (SEQ ID NO: 3024) или TCRβ2 (SEQ ID NO: 3025) человека, где, однако, одна или более аминокислот заменены на соответствующие аминокислоты константной цепи TCRβ мыши (SEQ ID NO: 3047).

[00184] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 748. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замены аминокислот (KACIAH), представленные в SEQ ID NO: 3028, которые усиливают экспрессию и спаривание цепей кодируемого полипептида с комплементарной константной цепью TCRa SIR, и снижают спаривание цепей с эндогенной цепью TCRa. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи TCRb человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3028, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3028. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3028.

[00185] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 747. Согласно некоторым вариантам реализации

последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замену Ser 57 Cys (S57C), представленную в SEQ ID NO: 3027, которая способствует образованию дополнительной межцепочечной дисульфидной связи при коэкспрессии с мутантной константной цепью TCRα человека, которая несет замену T48C (Thr57cys) и уменьшает спаривание цепей с эндогенной цепью TCRα. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи TCRb человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3027, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3027. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь из TCRb2 человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3027.

[00186] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 762. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замену Arg 79 Gly (R79G), представленную в SEQ ID NO: 3042, которая способствует спариванию цепей с введенной мутантной константной цепью TCRα человека, которая несет замену Ser 61 Arg (S61R) и уменьшает спаривание цепей с эндогенной цепью TCRα. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3042, или

последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3042. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3042.

[00187] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 753-759. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замены аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3034, 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039, которые повышают ее экспрессию. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3034-3038 или 3039, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3034, 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3034, 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039.

[00188] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 753. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замены аминокислот

(KAIAH), представленную в SEQ ID NO: 3033, которые повышают ее экспрессию. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3033, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3033. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3033.

[00189] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 761. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замены аминокислот (KAG), представленную в SEQ ID NO: 3041, которые повышают ее экспрессию и спаривание с введенной константной цепью TCRa. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3041, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3041. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3041.

[00190] Согласно некоторым вариантам реализации

последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека (TCR-бета, или TCRb, или TCRβ, или hTCR-бета, или hTCRb, или hTCRβ, или Cβ), представленную в SEQ ID NO: 760. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR кодирует константную цепь TCRb человека, несущую замены аминокислот (KAIHAG), представленную в SEQ ID NO: 3040, которые повышают ее экспрессию и спаривание с введенной константной цепью TCRa. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3040, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3040. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3040.

[00191] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность из SEQ ID NO: 755, 756, 757, 758 или 759, которая кодирует константную цепь из TCRb2 человека, несущую замены аминокислот (K18I133, или K18A136, или K18A136, или K18H139, или R18A22, или R18), которые повышают ее экспрессию и спаривание с введенной константной цепью TCRa. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов SIR содержит последовательность, которая кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета человека-2 (TCR-бета-2, или TCRβ2, или TCRb2, или Cβ2; также называемого TCR-бета, TCRβ, или TCRb, или Cβ), содержащую по меньшей мере одну, пять или десять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039, или

последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRb2 человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3035, 3036, 3037, 3038 или 3039.

[00192] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи пре-Т-клеточного рецептора альфа человека, в которой отсутствуют 48 С-концевых аминокислот (пре-TCR-альфа-Del48, или пре-TCRα-Del48, или пре-TCRa-Del48, или пре-Cα-Del48) и которая имеет последовательность нуклеиновой кислоты, приведенную в SEQ ID NO: 768. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи пре-Cα-Del48, содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3048, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3048. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь пре-TCRa-Del48 человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3048.

[00193] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи пре-Т-клеточного рецептора альфа человека (пре-TCR-альфа, или пре-TCRα, или пре-TCRa, или пре-Cα), представленную в SEQ ID NO: 766 или 767. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи пре-Т-клеточного рецептора альфа человека, представленную в SEQ ID NO: 3046 или 3047, и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3046 или 3047, или

последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3046 или 3047. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь пре-TCRa человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3046 или 3047.

[00194] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора гамма человека (TCR-гамма, или TCRγ, или TCRg, или hTCR-гамма, или hTCRγ, или hTCRg, или Cγ), представленную в SEQ ID NO: 769 или 770. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора гамма человека, содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3049 или 3050, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3049 или 3050. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCRg человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3049 или 3050.

[00195] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора дельта человека (TCR-дельта, или TCRδ, или TCRd, или hTCR-дельта, или hTCRδ, или hTCRd, или Cδ), представленную в SEQ ID NO: 771 или 772. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора дельта человека, представленную в SEQ ID NO: 3052 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3052, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3052. Согласно некоторым вариантам

реализации константная цепь TCR-дельта человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3052.

[00196] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа собачьих (TCR-альфа собачьих, или TCRα собачьих, или TCRa собачьих, или cTCR-альфа собачьих, или cTCRα, или cTCRa, или cCα), представленную в SEQ ID NO: 743. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа собачьих, представленную в SEQ ID NO: 3023 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3023, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3023. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCR-альфа собачьих, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3023.

[00197] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета собачьих (TCR-бета собачьих или TCRβ собачьих или TCRb собачьих, или Cβ собачьих, или cTCR-бета, или cTCRβ, или cTCRb, или cCβ), представленную в SEQ ID NO: 764. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета собачьих, представленную в SEQ ID NO: 3044 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3044, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3044. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCR-бета

собачьих, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3044.

[00198] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора альфа мыши (TCR-альфа мыши, или TCRα мыши, или TCRa мыши, или Cα мыши, или mTCR-альфа, или mTCRα, или mTCRa, или mCα), представленную в SEQ ID NO: 742. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора альфа мыши, представленную в SEQ ID NO: 3022 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3022, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3022. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь TCR-альфа мыши, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3022.

[00199] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи Т-клеточного рецептора бета мыши (TCR-бета мыши, или TCRβ мыши, или TCRβ мыши, или Cβ мыши, или mTCR-бета, или mTCRβ, или mTCRb, или mCβ), представленную в SEQ ID NO: 763. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот константной цепи Т-клеточного рецептора бета мыши, представленную в SEQ ID NO: 3043 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3043, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3043. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь мыши TCR-бета, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO:

3043.

[00200] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты внеклеточного домена константной цепи TCRa человека, слитого с внеклеточным доменом, трансмембранным доменом и цитозольным доменом цепи CD3-зета (CD3ζ) человека, представленную в SEQ ID NO: 741. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3021 и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3021, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3021. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность константной цепи внеклеточного домена константной цепи TCRa человека, слитого с внеклеточным доменом, трансмембранным доменом и цитозольным доменом CD3-зета (CD3ζ) человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3021.

[00201] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты молекулы SIR содержит последовательность нуклеиновой кислоты константной цепи внеклеточного домена константной цепи TCRb человека, слитого с внеклеточным доменом, трансмембранным доменом и цитозольным доменом цепи CD3-зета (CD3ζ) человека, представленную в SEQ ID NO: 765. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеиновой кислоты SIR кодирует последовательность аминокислот представленную в SEQ ID NO: 3045, и содержащую по меньшей мере одну, пять или девять модификаций, но не более 20 модификаций последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 3045, или последовательность, на 80-99% идентичную последовательности аминокислот из SEQ ID NO: 3045. Согласно некоторым вариантам реализации константная цепь внеклеточного домена константной цепи TCRa человека, слитого с

внеклеточным доменом, трансмембранным доменом и цитозольным доменом CD3-зета (CD3ζ) человека, кодируемая молекулой SIR, содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3045.

[00202] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеиновые кислоты, кодирующие SIR согласно настоящему изобретению, кодируют единственную константную цепь Т-клеточного рецептора, содержащую константные цепи или происходящую из константных цепей любой из цепей TCRa, TCRb, пре-TCRa, TCR-гамма или TCR-дельта, происходящих от человека, мыши или собачьих. Пример SIR с единственной константной цепью TCR представлен клоном с ID: 051216-F04, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого приведены в SEQ ID NO: 1023 и 3258, соответственно.

[00203] Согласно некоторым вариантам реализации нуклеиновые кислоты, кодирующие SIR согласно настоящему описанию, кодируют две константных цепи Т-клеточного рецептора, содержащие цепи или происходящие из цепей TCRa, TCRb, пре-TCRa, TCR-гамма, или TCR-дельта, происходящих от человека, мыши или собачьих. Пример SIR с двумя константными цепями TCR представлен клоном с ID: 102615-C08, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого приведены в SEQ ID NO: 1200 и 3435, соответственно.

[00204] Согласно некоторым вариантам реализации указанные две константных цепи Т-клеточного рецептора SIR могут относиться к одному и тому же типу (*например,* TCRa/TCRa; TCRb/TCRb; пре-TCRa/пре-TCRa; TCR-гамма/TCR-гамма; и TCR-дельта/TCR-дельта). Пример SIR с двумя константными цепями TCR одного и того же типа представлен клоном с ID: 021116-E08 (SEQ ID NO: 905), клоном с ID: 012216-P08 (SEQ ID NO: 906), клоном с ID NO:012216-Q05 (SEQ ID NO: 907), клоном с ID NO:012216-R04 (SEQ ID NO: 908) и клоном с ID NO:012216-S02 (SEQ ID NO: 909). Согласно другому варианту реализации две константных цепи Т-клеточного рецептора SIR относятся к разным типам (*например,* TCRa/TCRb; пре-TCRa/TCRb; TCR-гамма/TCR-дельта и т.п.). Пример SIR с с двумя константными цепями TCR разных типов представлен клоном с ID: 102615-C08, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого

приведены в SEQ ID NO: 1200 и 3435, соответственно.

[00205] Как упоминалось выше, SIR согласно настоящему описанию содержат домен TCR, соединенный с антигенсвязывающим доменом. Соответственно, SIR согласно настоящему описанию могут содержать один или более антигенсвязывающих доменов (*например*, антитело или фрагмент антитела, лиганд или рецептор) и одну или более константных цепей Т-клеточного рецептора (согласно описанию здесь и выше), при этом антигенсвязывающий домен или домены связываются с целевым антигеном. Неограничивающие примеры целевых антигенов включают: CD19; CD123; CD22; CD23, CD30; CD171; CS-1 (также называемый CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобную молекулу-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; вариант III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представитель семейства рецепторов ФНО антиген созревания В-клеток (BCMA); Tn-антиген ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатический специфический мембранный антиген (ПСМА); подобный рецепторной тирозинкиназе орфанный рецептор 1 (ROR1); Fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3); опухолеассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированный эпитоп CD43, экспрессируемый на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированный эпитоп CD43, экспрессируемый на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбриональный антиген (КЭА); молекулу адгезии эпителиальных клеток(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицу рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновую протеазу 21 (тестизин, или PRSS21); рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антиген Льюиса (Y); CD24; рецептор тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; рецептор фолиевой кислоты альфа (FRa или FR1); рецептор фолиевой кислоты бета (FRb); рецепторную тирозинпротеинкиназу ERBB2

(Her2/neu); муцин 1, ассоциированный с поверхностью клеток (MUC1); рецептор эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулу адгезии нервных клеток (NCAM); простазу; простатическую кислую фосфатазу (PAP); фактор удлинения 2, мутированный (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидразу IX (CAlX); субъединицу бета-типа 9 протеасомы (просому, мультикаталитическую протеазу) (LMP2); гликопротеин 100 (gpl00); онкогенный слитый белок, состоящий из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназу; рецептор 2 эфрина типа A (EphA2); сиалированную молекулу адгезии Льюиса (sLe); ганглиозид GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазу 5 (TGS5); меланома-ассоциированный антиген с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозид (OAcGD2); \эндотелиальный маркер опухоли 1 (TEM1/CD248); белок, родственный эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); член D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытую рамку считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназу анапластической лимфомы (ALK); полисиаловую кислоту; плацента-специфический белок 1 (PLAC1); гексасахаридную часть гликоцерамида globoH (GloboH); антиген дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакин 2 (UPK2); клеточный рецептор 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептор бета 3 (ADRB3); раннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельный рецептор 51E2 (OR51E2); белок TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированный антиген 1 (MAGE-A1); ген варианта транслокации ETS 6, локализованный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающий ангиопоэтин рецептор клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярный антиген меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярный антиген меланомы 2

(MAD-CT-2); связанный с Fos антиген 1; опухолевый белок p53 (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломеразу; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектин 8), антиген меланомы 1, распознаваемый Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратную транскриптазу теломеразы человека (hTERT); точки разрыва транслокации при саркоме; ингибитор апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитые гены трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазу V (NA17); белок Paired box Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин B1; гомолог вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанный с тирозиназой белок 2 (TRP-2); цитохром P450 lB 1 (CYPlB 1); подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белок (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антиген 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемый Т-клетками (SART3); белок Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфическую тирозиновую протеинкиназу (LCK); якорный белок A-киназы 4 (AKAP-4); точку разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептор конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечный общераспространенный антиген 1 (RU1); почечный общераспространенный антиген 2 (RU2); легумаин; белок папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белок папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечную карбоксилэстеразу; белок теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированный иммуноглобулиноподобный рецептор 1 (LAIR1); Fc-фрагмент рецептора IgA (FCAR или CD89); представитель 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представитель F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представитель A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащий ЭФР-подобные модули подобный рецептору муциноподобного гормона белок 2 (EMR2); лимфоцитарный антиген 75 (LY75); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5

(FCRL5); и подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1), MPL, биотин, эпитопную метку c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса); фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tn Ag, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, антиген Льюиса, цепь TCR-бета 1, цепь TCR-бета-2, цепь TCR-гамма, цепь TCR-дельта, ФИТЦ, рецептор лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, GD3, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, KSHV K8.1, KSHV-gH, гемагглютинин (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазу C (GCC), аутоантитело к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитело к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевый фактор 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудин 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеин, STEAP1, LIV1, нектин-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридный канал низкой проводимости; и антиген, распознаваемый антителом TNT.

[00206] Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен молекулы полипептида SIR связывается с опухолевым антигеном. Неограничивающие примеры опухолевых антигенов, на которые может быть нацелен полипептид SIR, включают TSHR, CD 171, CS-1, CLL-1, GD3, Tn Ag, FLT3, CD38, CD44v6, B7H3, KIT, IL-13Ra2, IL-11Ra, АПСК, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, pТРФ-бета, SSEA-4, MUC1, рЭФР, NCAM, CAlX, LMP2, EphA2, фукозил-GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, o-ацетил-GD2, рецептор фолиевой кислоты бета, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловую кислоту, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, ETV6-AML, белка спермы 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, связанный с Fos антиген 1, мутант p53, hTERT, точки разрыва транслокации при саркоме, ML-IAP, ERG (слитый ген TMPRSS2 и ETS), NA17, PAX3, андрогеновый рецептор, циклин B1,

MYCN, RhoC, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5 и IGLL1.

[00207] Согласно некоторым вариантам реализации указанный антигенсвязывающий домен молекулы полипептида SIR связывается с антигеном совместно с HLA-A2. Неограничивающие примеры антигенов, распознаваемых совместно с HLA-A2, включают TARP, WT1, hTERT, gp100, тирозиназу, MART1, NY-ESO1, ЦМВ pp65, EBV EBNA3c, ВИЧ-1 gag, HTLV1-Tax, PR1, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, мутант Ras G12V и GAD.

[00208] Согласно некоторым вариантам реализации указанный антигенсвязывающий домен молекулы полипептида SIR содержит аутоантиген или его фрагмент, который связывается с аутоантителом. Неограничивающие примеры аутоантигенов включают Dsg1 и Dsg3.

[00209] Согласно некоторым вариантам реализации указанный антигенсвязывающий домен молекулы полипептида SIR содержит последовательность дикого типа или не являющуюся последовательностью дикого типа последовательность антитела, фрагмент антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), домен vH или vL, домен vHH верблюдовых, или неиммуноглобулиновый скаффолд, такой как дарпин, аффитело, аффилин, аднектин, аффитин, белок «OBody», белок типа «repebody», финомер, альфатело, авимер, атример, центирин, пронектин, антикалин, домен Куница, белок с Arm-повторами, аутоантиген, рецептор или лиганд; или происходит из чего-либо из перечисленного. Согласно некоторым вариантам реализации кодируемый полипептид SIR содержит более чем один антигенсвязывающий домен. Согласно вариантам реализации указанный антигенсвязывающий домен функционально связан, прямо или посредством необязательного линкера, с NH2-концом домена TCR (*т.е.* константных цепей TCR-альфа, TCR-бета-1, TCR-бета-2, пре-TCR-альфа, пре-TCR-альфа-Del48, TCR-гамма или TCR-дельта). Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот нескольких примеров линкеров приведены в SEQ ID NO: 701-725, 18922-18927 и

2981-3003, 18929-18934. Конструкция, кодирующая пример такого SIR, представлен клоном с ID NO: 082815-G07. Последовательность аминокислот кодируемого полипептида SIR соответствует SEQ ID NO: 3855.

[00210] Согласно некоторым вариантам реализации указанный антигенсвязывающий домен молекулы полипептида SIR происходит из доменов или содержит домены vL и vH антитела, которые по отдельности присоединены к NH2-концу двух константных цепей Т-клеточного рецептора (*т.е.* константных цепей TCR-альфа, TCR-бета-1, TCR-бета-2, пре-TCR-альфа, пре-TCR-альфа-Del48, TCR-гамма или TCR-дельта, или их мутантов или вариантов согласно описанию в настоящем документе), вместе образуя один антигенсвязывающий домен. Примером такого SIR, нацеленного на CD19, является клон ID NO: 102615-C08. Последовательность аминокислот указанного SIR соответствует SEQ ID NO: 3435. В указанном SIR фрагмент vL, происходящий из FMC63, моноклонального антитела к CD19, присоединяется к константной области мутантной (KACIAH) цепи TCRb человека линкером, тогда как фрагмент vH, происходящий из моноклонального антитела FMC63, присоединяется линкером к константной области мутантной (CSDVP) цепи TCRα человека.

[00211] Согласно некоторым вариантам реализации указанный полипептид SIR содержит два или более антигенсвязывающих доменов, которые происходят или состоят из антител, которые экспрессируются в виде одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv) и по отдельности присоединены к NH2-концам двух константных цепей Т-клеточного рецептора (*т.е.* константных цепей TCR-альфа, TCR-бета-1, TCR-бета-2, пре-TCR-альфа, пре-TCR-альфа-Del48, TCR-гамма или TCR-дельта, их вариантов или мутантов). Согласно некоторым вариантам реализации указанные два (или более) антигенсвязывающих домена кодируемой молекулы SIR кодируют последовательности нуклеотидов, кодирующие два одноцепочечных вариабельных фрагмента (scFv), слитых внутри рамки с двумя константными цепями, происходящими из Т-клеточных рецепторов (*т.е.* константных цепей TCR-альфа, TCR-бета-1, TCR-

бета-2, пре-TCR-альфа, пре-TCR-альфа-Del48, TCR-гамма, или TCR-дельта). Два кодируемых scFv-фрагмента могут быть нацелены на один и тот же антиген (*т.е.* униспецифический SIR) или разные антигены (*т.е.* биспецифические или мультиспецифические SIR). В случае униспецифического SIR два scFv могут кодировать полипептиды с идентичными последовательностями аминокислот или разными последовательностями аминокислот. Кроме того, в случае униспецифического SIR, где два scFv кодируют полипептиды с идентичными последовательностями аминокислот, последовательности нуклеотидов, кодирующие указанные два идентичных полипептида scFV, могут быть идентичными или неидентичными. Пример униспецифических SIR с двумя scFv представлен SEQ ID NO: 1026. Два антигенсвязывающих домена указанного SIR состоят из scFv, происходящих из двух разных моноклональных антител, CD19Bu12 и FMC63, нацеленных на антиген CD19 человека. Пример мультиспецифических SIR с двумя scFv представлен SEQ ID NO: 1028. Два антигенсвязывающих домена указанного SIR состоят из scFv, происходящих из двух разных моноклональных антител, CD19Bu12 и CD20-2F2, нацеленных на антигены CD19 и CD20 человека, соответственно. Пример такого SIR представлен 040716-B04 (CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC), который нацелен на CD19 и CD20, и соответствующая последовательность аминокислот представлена SEQ ID NO: 1028.

[00212] Пример SIR с двумя связывающими доменами представлен 040716-B04 (CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC), который нацелен на CD19 и CD20 с соответствующей последовательностью аминокислот, представленной SEQ ID NO: 1028. Два полипептидных фрагмента scFv могут быть нацелены на один и тот же антиген (*т.е.* униспецифический SIR) или разные антигены (*т.е.* биспецифический или мультиспецифический SIR). В случае униспецифического SIR указанные два scFv могут содержать идентичные последовательности аминокислот или разные последовательности аминокислот. Примеры SIR, которые нацелены на два разных антигена, представлены SEQ ID NO: 1028 и 1163.

Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающие домены двух полипептидов SIR имеют аналогичную структуру (*например,* оба антигенсвязывающих домена представлены scFv, или доменом VHH верблюдовых, или аффителами, или vL, или vH). Например, антигенсвязывающий домен первого полипептида SIR содержит домен VHH верблюдовых, нацеленный на Her2, а антигенсвязывающий домен второго полипептида SIR содержит домен VHH, нацеленный на Her3. SIR, где оба антигенсвязывающих домена состоят из цепей vL, представлен CD8SP-FMC63-11-vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vL-Myc-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC и SEQ ID NO: 10474. Согласно одному варианту реализации антигенсвязывающие домены двух полипептидов SIR не имеют аналогичной структуры (*например,* первый антигенсвязывающий домен представляет собой scFv, а второй антигенсвязывающий домен представляет собой vHH верблюдовых). Примером такого SIR является CD8SP-IL6R-304-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vL-Gly-Ser-Gly-линкер-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1166). Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен первого полипептида SIR (функциональная полипептидная единица 1) содержит домен VHH верблюдовых, нацеленный на CD123, а антигенсвязывающий домен второго полипептида SIR (функциональная полипептидная единица 2) содержит scFv, нацеленный на MPL.

[00213] Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен кодируемых полипептидов SIR кодирует кодон-оптимизированная последовательность нуклеотидов соответствующей последовательности дикого типа или последовательности, не являющейся последовательностью дикого типа антитела, однодоменных антител (SDAB), доменов VH, домена vL, доменов VHH верблюдовых или неиммуноглобулиновых скаффолдов, таких как дарпины, аффитела, аффилины, аднектины, аффитины, белки OBody («OBodies»), белки Repebody («repebodies»), финомеры, альфатела, авимеры, атримеры, центирины, пронектины, антикалины, домены Куница, белки с Arm-повторами, аутоантиген, рецепторы или лиганды.

[00214] Согласно некоторым вариантам реализации кодируемые один или более антигенсвязывающих доменов полипептида SIR

содержат одну или более из последовательностей аминокислот вариабельного домена легкой цепи (vL или VL) из SEQ ID NO 2307-2482 и 12042-12159, где до 9 остатков аминокислот, но не более чем 10 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот SEQ ID NO 2307-2482 и 12042-12159, или последовательности, на 98-100% идентичные определяющим комплементарность областям (CDR) из SEQ ID NO 2307-2482 и 12042-12159. В **таблице 5** приведены целевые антигены, названия, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (белков), SEQ ID NO (белков) CDR1-3 примеров доменов vL, применяемых согласно настоящему изобретению.

[00215] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат что-либо одно или более из последовательностей аминокислот вариабельного домена тяжелой цепи (vH или VH) из SEQ ID NO 2506-2680 и 12160-12278, где до 9 остатков аминокислот, но не более чем 10 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2506-2680 и 12160-12278, или последовательности, на 98-100% идентичные определяющим комплементарность областям (CDR) из SEQ ID NO 2506-2680 и 12160-12278. В **таблице 5** приведены целевые антигены, названия, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (белков), SEQ ID NO (белков) CDR1-3 примеров доменов vH, применяемых согласно настоящему изобретению. Название фрагмента vH может быть использовано для идентификации соответствующего фрагмента vL по названию последнего. Например, фрагмент vH Alk-48-vH (SEQ ID NO: 226) происходит из того же антитела или scFv, что и фрагмент vL Alk-48-vL (SEQ ID NO: 16), и указанные два компонента могут быть использованы вместе для получения scFv или SIR, нацеленного на ALK. В определенных случаях в **таблице 5** перечислены два или более фрагментов vL или vH с идентичными названиями, за которыми следует число, например, FMC63 (SEQ ID NO: 30), FMC63-[2]-vL (SEQ ID NO: 31) и FMC63-[3]-vL (SEQ ID NO: 32). В таких случаях любая из вышеуказанных цепей vL FMC63 может быть присоединена к

любой из цепей vH FMC63 (SEQ ID NO: 241 и 242) для разработки соответствующего SIR, основанного на связывающем домене на основе FMC63.

[00216] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из последовательностей аминокислот однодоменного антитела (vHH или VHH) верблюдовых из SEQ ID NO 2701-2725 и 12279-12294, где до 9 остатков аминокислот, но не более чем 10 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2701-2725 и 12279-12294, или последовательности, на 98-100% идентичные в трех определяющих комплементарность областях (CDR) из SEQ ID NO 2701-2725 и 12279-12294. В **таблице 5** приведены целевые антигены, названия, SEQ ID NO (ДНК) и SEQ ID NO (белков) примеров доменов vHH, применяемых согласно настоящему изобретению.

[00217] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из последовательностей аминокислот неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда из SEQ ID NO: 2728-2732 и 12296-12301, где до 9 остатков аминокислот, но не более чем 10 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO: 2728-2732 и 12296-12301. В **таблице 6A** приведены целевые антигены, названия, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (белков), названия примеров неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, применяемых согласно настоящему изобретению.

[00218] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из последовательностей аминокислот рецепторов из SEQ ID NO 2736-2747, где до 19 остатков аминокислот, но не более чем 20 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2736-2747. В **таблице 6A** приведены целевые антигены, SEQ ID NO (ДНК),

SEQ ID NO (белки); и названия.

[00219] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат последовательности аминокислот аутоантигена из SEQ ID NO 2748, где до 19 остатков аминокислот, но не более чем 20 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2748. В **таблице 6A** приведены целевые антигены, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (Белок); и названия.

[00220] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов молекулы SIR содержат одну или более из последовательностей аминокислот лигандов из SEQ ID NO 2758-2768 и 12359-12361 и 18918, где до 19 остатков аминокислот, но не более чем 20 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2758-2768 и 12359-12361 и 18918. В **таблице 6A** приведены целевые антигены, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (белки); и названия.

[00221] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из последовательностей аминокислот scFv из SEQ ID NO 2770-2939, 12303-12357 и 18162-18224, где до 18 остатков аминокислот, но не более чем 20 аминокислот заменены на любые другие остатки аминокислот, или последовательности, на 80-100% идентичные последовательностям аминокислот из SEQ ID NO 2770-2939, 12303-12357 и 18162-18224 или последовательности, на 98-100% идентичные в шести определяющих комплементарность областях (CDR) каждой из SEQ ID NO 2770-2939, 12303-12357 и 18162-18224. В **таблице 6B** приведены целевые антигены, SEQ ID NO (ДНК), SEQ ID NO (белки), названия и последовательности аминокислот примеров scFV, применяемых согласно настоящему изобретению.

[00222] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей, *например*, CDR, фрагментов vL и vH, нацеленных на указанный

антиген. SEQ ID NO CDR1-3 фрагментов vL и vH, нацеленных на разные антигены, перечислены в **таблице 5.**

[00223] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей, *например,* CDR, фрагментов vL и vH scFv, содержащих полипептид SIR. SEQ ID NO CDR1-3 фрагментов vL и vH, содержащих scFv-фрагменты, нацеленные на разные антигены, перечислены в **таблице 5.** SEQ ID NO (ДНК) и SEQ ID NO (белков) scFv-фрагментов, нацеленных на разные антигены, перечислены в **таблице 6A,** а последовательности соответствующих CDR1-3 могут быть определены с применением способов, известных в данной области техники, или взяты из SEQ ID NO CDR1-3 их компонентов - фрагментов vL и vH, перечисленных в **таблице 5.**

[00224] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей, *например,* CDR, фрагментов vHH, нацеленных на указанный антиген. SEQ ID NO фрагментов vHH, нацеленных на разные антигены, перечислены в **таблице 5,** а последовательности соответствующих им CDR1-3 могут быть определены с применением способов, известных в данной области техники.

[00225] Согласно одному варианту реализации антигенсвязывающий домен SIR представляет собой антигенсвязывающую часть рецептора, по имеющимся данным связывающего указанный целевой антиген.

[00226] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей рецептора, содержащего указанный полипептид SIR.

[00227] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей лиганда, содержащего полипептид SIR.

[00228] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более кодируемых антигенсвязывающих доменов полипептида

SIR содержат одну или более из антигенсвязывающих частей неиммуноглобулинового скаффолда, содержащего указанный полипептид SIR.

[00229] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены SIR, которые связываются с тем же эпитопом на разных мишенях, описанные в **таблицах 7A-7H**, что и любой из SIR согласно настоящему описанию (*т.е.* SIR, способных к перекрестной конкуренции за связывание с разными мишенями с любым из SIR согласно настоящему описанию). Согласно некоторым вариантам реализации антигенспецифические домены указанных SIR могут быть определены по фрагментам vL, фрагментам vH и/или scFv-фрагментам антител, используемых в качестве компонента SIR. Согласно некоторым вариантам реализации референсные антитела для исследований перекрестной конкуренции для определения целевого эпитопа, распознаваемого SIR согласно настоящему описанию, описанными в **таблицах 7A-7H**, представляют собой scFv, имеющие последовательности, представленные в SEQ ID NO: SEQ ID NO 2770-2939, 12303-12357 и 18162-18224 (**таблица 6B**). Согласно примеру варианта реализации референсный scFv FMC63, представленный SEQ ID NO: 2770, может применяться в исследованиях перекрестной конкуренции для определения целевого эпитопа, распознаваемого SIR на основе FMC63 согласно настоящему изобретению, описанными в **таблицах 7A-7H.** Согласно некоторым вариантам реализации референсные фрагменты vHH для исследований перекрестной конкуренции для определения целевого эпитопа, распознаваемого SIR согласно настоящему изобретению, описанными в **таблицах 7A-7H**, представляют собой фрагменты vHH с последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 2701-2725 и 12279-12294 (**таблица 5**). Согласно некоторым вариантам реализации референсные неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие скаффолды для исследований перекрестной конкуренции для определения целевого эпитопа, распознаваемого SIR согласно настоящему изобретению, описанными в **таблицах 7A-7H,** представляют собой неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие скаффолды с последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 2728-2732 и 12296-12301 (**таблица 6A**). Согласно некоторым вариантам

реализации референсные лиганды для исследований перекрестной конкуренции для определения целевого эпитопа, распознаваемого SIR согласно настоящему изобретению, описанными в **таблицах 7A-7H**, представляют собой лиганды с последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 2758-2768 и 12359-12361 и 18918 (**таблица 6A**). Согласно некоторым вариантам реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции с SIR, нацеленными на разные мишени, представляют собой SIR с последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 3435-3634, 13184-13292 (**таблица 7D**) и SEQ ID No: 3855-4051 и 13411-13526 (**таблица 7E**).

[00230] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на MPL SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3566-3562, 13259 и 13265-13266), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2871-2878, 12318, 12326-12327). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на MPL SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2871-2874.

[00231] Согласно другому варианту реализации референсные лиганды для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на MPL SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие лиганды, перечисленные в **таблице 6A** (*например*, SEQ ID NO: 2758-2759).

[00232] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на MPL SIR согласно настоящему описанию, представлены MPL-SIR, перечисленными в **таблицах 7D** и **7E** (*например*, SEQ ID NO: 3566-3562, 13259 и 13265-13266).

[00233] Согласно одному варианту реализации нацеленный на MPL SIR согласно настоящему описанию связывается с эпитопом MPL,

соответствующим последовательности пептида -PWQDGPK- (SEQ ID NO: 15784) или перекрывающимся с ней.

[00234] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD19 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3645-3649, 13195-13203, 13249 и 13267), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2770-2774, 12308, 12325, 18162-18170). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD19 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2771, 2772, 12308 и 18169.

[00235] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD19 SIR согласно настоящему описанию, представлены нацеленными на CD19 SIR, перечисленными в **таблицах 7A-7H** (*например*, SEQ ID NO: 3645-3649, 13195-13203, 13249 и 13267).

[00236] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD20 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3456-3457, 13204-13213), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2787-2788, 18177-18187). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD20 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 18182, 18185 и 2787.

[00237] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD20 SIR согласно настоящему описанию, представлены CD20-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3456-3457,

13204-13213)

[00238] Согласно предпочтительному варианту реализации нацеленные на CD20 SIR согласно настоящему описанию связываются с эпитопами, соответствующими одной или более из последовательностей -PAGIYAPI- (SEQ ID NO: 18902), -FLKMESLNFIRAHTP- (SEQ ID NO: 18903), -HFLKMESLNFIRAHTPY- (SEQ ID NO: 18904), -YNAEPANPSEKNSPSTQY- (SEQ ID NO: 18905), -YNAEPANPSEKNSPST- (SEQ ID NO: 18906) и -YNCEPANPSEKNSP- (SEQ ID NO: 18907).

[00239] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на BCMA SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3446-3449, 3632-3634, 13277-13284), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2780-2783, 12337-12344 и 18174-18176). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на BCMA SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2780-2781, 18175-18176.

[00240] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на BCMA SIR согласно настоящему описанию, представлены BCMA-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3446-3449, 3632-3634, 13277-13284)

[00241] Согласно предпочтительному варианту реализации нацеленные на BCMA- SIR согласно настоящему описанию связываются с эпитопами, соответствующими одной или более из последовательностей, перечисленных в SEQ ID NO: 18908-18912.

[00242] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD22 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3458-3460, 13241-13245, 13268), представляют собой соответствующие scFv,

перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2789-2791, 12320-12324, 12330, 18188). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD22 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 18188, 12330 и 12320.

[00243] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD22 SIR согласно настоящему описанию, представлены CD22-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3458-3460, 13241-13245, 13268)

[00244] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD123 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 2929, 3470, 13184-13194), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2801, 18196-18206). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD123 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2929, 18196, 18197, 18200, 18202 и 18205.

[00245] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD123 SIR согласно настоящему описанию, представлены CD123-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3470, 13184-13194).

[00246] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD33 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3464-3465, 13214-13220), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2795-2796, 18189-18194). Согласно одному варианту реализации референсные

scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD33 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2795, 2796, и 18127.

[00247] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CD33 SIR согласно настоящему описанию, представлены CD33-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3464-3465, 13214-13220)

[00248] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CS1 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3487-3489, 13226-1323), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2817-2819 и 18211-18216). Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CS1 SIR согласно настоящему описанию, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2818, 18212, 18213, 18215 и 18216.

[00249] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CS1 SIR согласно настоящему описанию, представлены CS1-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3487-3489, 13226-1323)

[00250] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CLL1 SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3484-3485, 13222-13225), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2814-2815, 18207-18210, 12345-12346).

[00251] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на CLL1 SIR

согласно настоящему описанию, представлены CLL1-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3484-3485, 13222-13225).

[00252] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на мезотелин SIR согласно настоящему описанию (*например*, SEQ ID NO: 3554, 13287-13288), представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B** (*например*, SEQ ID NO: 2870, 12352-12353).

[00253] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на мезотелин SIR согласно настоящему описанию, представлены мезотелин-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H** (*например*, SEQ ID NO: 3554, 13287-13288)

[00254] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на BST1/CD157 SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00255] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на BST1/CD157 SIR согласно настоящему описанию, представлены BST1/CD157-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00256] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на DLL3 SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00257] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на DLL3 SIR согласно настоящему описанию, представлены DLL3-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00258] Согласно другому варианту реализации референсные

scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на PTK7 SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00259] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на PTK7 SIR согласно настоящему описанию, представлены PTK7-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00260] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на IL13Ra2 SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00261] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на IL13Ra2 SIR согласно настоящему описанию, представлены IL13Ra2-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00262] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на ROR1 SIR согласно настоящему описанию, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00263] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на ROR1 SIR согласно настоящему описанию, представлены ROR1-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00264] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRgd SIR согласно настоящему описанию, представлены соответствующим scFv, перечисленным в **таблице 6B.**

[00265] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения

целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRgd SIR согласно настоящему описанию, представлены TCRgd-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00266] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRB1 SIR согласно настоящему описанию представлены соответствующим scFv, перечисленным в **таблице 6B.**

[00267] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRB1 SIR согласно настоящему описанию, представлены TCRB1-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00268] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRB2 SIR согласно настоящему описанию, представлены соответствующим scFv, перечисленным в **таблице 6B.**

[00269] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых нацеленными на TCRB2 SIR согласно настоящему описанию, представлены TCRB2-SIR, перечисленными в **таблицах 7A-H.**

[00270] Согласно определенному варианту реализации SIR, нацеленный на gp100, MART, тирозиназу, hTERT, MUC1, ЦМВ-pp65, HTLV1-Tax, HIV-1-gag (белок Gag ВИЧ-1), NY-ESO, WT1, АФП, ВПЧ-16-E7, PR1 и Ras G12V, связывается с целевыми пептидами, приведенными в **таблице 7I** в комплексе с MHC класса I (*например*, HLA-A201).

[00271] Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на АФП/MHC I, представлены последовательностями SEQ ID NO: 18171 и 18173.

[00272] Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения

целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на WT1/MHC I, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2926-2928.

[00273] Согласно одному варианту реализации референсный scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на ALK, представлен SEQ ID NO: 2777.

[00274] Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на B7H4, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2934-2935.

[00275] Согласно одному варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на CD30, представлены последовательностями SEQ ID NO: 2792-2793.

[00276] Согласно одному варианту реализации референсный scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на CD138, представлен SEQ ID NO: 2802.

[00277] Согласно одному варианту реализации референсный scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на EGFRviii, представлен SEQ ID NO: 2826.

[00278] Согласно одному варианту реализации референсный scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на FR1 (фолатный рецептор 1), представлен SEQ ID NO: 2833.

[00279] Согласно другому варианту реализации референсные scFv для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на TROP2, LAMP1, CDH19, CDH17, CD70, CD79b, CDH6, TSHR, ALK, WT1/MHC 1, NY-ESO-1/MHC I, гликопротеин оболочки ВИЧ-1, NYBR1, Lym1, Lym2, TSLRP, фолатный рецептор

альфа, B7H4, CD200R, Igk-(легкая цепь), CD179a, CD179b, Cripto, STEAP1, hLiv1, ILRAP, нектин-4, gpA33, АПСК, ПСМА, Muc1/MHC I, GFRa4, EGFRviii, рЭФР, Her2, CSF2RA, CLEC5A, GPRC5D, Tn-Muc1, FLT3, PR1/MHC I, АФП/MHC I и HPV16-E7/MHC I, представляют собой соответствующие scFv, перечисленные в **таблице 6B.**

[00280] Согласно другому варианту реализации референсные SIR для исследований перекрестной конкуренции для определения целевых эпитопов, распознаваемых SIR согласно настоящему описанию, нацеленными на TROP2, LAMP1, CDH19, CDH17, CD70, CD79b, CDH6, TSHR, ALK, WT1/MHC 1, NY-ESO-1/MHC I, гликопротеин оболочки ВИЧ-1, NYBR1, Lym1, Lym2, TSLRP, фолатный рецептор альфа, B7H4, CD200R, Igk-(легкая цепь), CD179a, CD179b, Cripto, STEAP1, hLiv1, ILRAP, нектин-4, gpA33, АПСК, ПСМА, Muc1/MHC I, GFRa4, EGFRviii, рЭФР, Her2, CSF2RA, CLEC5A, GPRC5D, Tn-Muc1, FLT3, PR1/MHC I, АФП/MHC I и HPV16-E7/MHC I, представляют собой соответствующие SIR, перечисленные в **таблицах 7A-H.**

ТАБЛИЦА 5

МИШЕНЬ	**НАЗВАНИЕ vL**	**SEQ ID vL (ДНК)**	**SEQ ID vL (БЕЛОК)**	**SEQ ID-vL CDR1**	**SEQ ID-vL CDR2**	**SEQ ID-vL CDR3**
ALK	Alk-48-vL	16	2307	13999	14293	14587
ALK	Alk-58-vL	17	2308	14000	14294	14588
Амилоид	Амилоид-158-vL	18	2309	14001	14295	14589
BCMA	BCMA-ET-40-vL	19	2310	14002	14296	14590
BCMA	BCMA-ET-54-vL	20	2311	14003	14297	14591
BCMA	BCMA-huC12A3-vL	21	2312	14004	14298	14592
BCMA	BCMA-J6M0-vL	22	2313	14005	14299	14593
CCR4	CCR4-humAb1567-vL	23	2314	14006	14300	14594
CD123	CD123-CSL362-vL	24	2315	14007	14301	14595
CD138	CD138-vL	25	2316	14008	14302	14596
CD179b	CD179b-vL	26	2317	14009	14303	14597
CD19	CD19-4G7-vL	27	2318	14010	14304	14598
CD19	CD19Bu12-vL	28	2319	14011	14305	14599
CD19	CD19MM-vL	29	2320	14012	14306	14600
CD19	FMC63-vL	30	2321	14013	14307	14601

CD19	FMC63-[2]-vL	31	2322	14014	14308	14602
CD19	FMC63-[3]-vL	32	2323	14015	14309	14603
CD19	huFMC63-11-vL	33	2324	14016	14310	14604
CD20	CD20-2F2-vL	34	2325	14017	14311	14605
CD20	CD20-GA101-vL	35	2326	14018	14312	14606
CD22	CD22-h10F4-vL	36	2327	14019	14313	14607
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL	37	2328	14020	14314	14608
CD22	CD22m971-vL	38	2329	14021	14315	14609
CD276	CD276-17-vL	39	2330	14022	14316	14610
CD30	CD30-5F11-vL	40	2331	14023	14317	14611
CD30	CD30-Ac10-vL	41	2332	14024	14318	14612
CD32	CD32-Med9-vL	42	2333	14025	14319	14613
CD324	CD324-hSC10-17-vL	43	2334	14026	14320	14614
CD324	CD324-SC10-6-vL	44	2335	14027	14321	14615
CD33	CD33-huMyc9-vL	45	2336	14028	14322	14616
CD33	CD33-AF5-vL	46	2337	14029	14323	14617
CD34	CD34-hu4C7-[2]-vL	47	2338	14030	14324	14618
CD34	CD34-hu4C7-vL	48	2339	14031	14325	14619
CD44v6	CD44v6-Biwa8-vL	49	2340	14032	14326	14620
CD5	CD5-18-vL	50	2341	14033	14327	14621
CD5	CD5-9-vL	51	2342	14034	14328	14622
CD70	CD70-h1F6-vL	52	2343	14035	14329	14623
CD79b	CD79b-2F2-vL	53	2344	14036	14330	14624
CD79b	huMA79bv28-vL	54	2345	14037	14331	14625
CDH17	CDH17-PTA001A4-vL	55	2346	14038	14332	14626
CDH19	CDH19-16A4-vL	56	2347	14039	14333	14627
CDH6	CDH6-NOV710-vL	57	2348	14040	14334	14628
CDH6	CDH6-NOV712-vL	58	2349	14041	14335	14629
CLEC5A	CLEC5A-3E12A2-vL	59	2350	14042	14336	14630
CLEC5A	CLEC5A-8H8F5-vL	60	2351	14043	14337	14631
CLL1	CLL1-M26-vL	61	2352	14044	14338	14632

CLL1	CLL1-M32-vL	62	2353	14045	14339	14633
CMVpp65/ MHC I	CMVpp65-F5-vL	63	2354	14046	14340	14634
CS1	huLuc63-vL	64	2355	14047	14341	14635
CS1	HuLuc64-[2]-vL	65	2356	14048	14342	14636
CS1	HuLuc64-vL	66	2357	14049	14343	14637
CS1	huLuc90-vL	67	2358	14050	14344	14638
CSF2RA	CSF2RA-Ab1-vL	68	2359	14051	14345	14639
CSF2RA	CSF2RA-Ab6-vL	69	2360	14052	14346	14640
DLL3	DLL3-hSC16-13-vL	70	2361	14053	14347	14641
DLL3	DLL3-hSC16-56-vL	71	2362	14054	14348	14642
EBNA3c/MHC I	EBNA3c-315-vL	72	2363	14055	14349	14643
рЭФР	Цетуксимаб-vL	73	2364	14056	14350	14644
рЭФР	Нимотузумаб-vL	74	2365	14057	14351	14645
EGFRviii	EGFRviii-139-vL	75	2366	14058	14352	14646
EGFRviii	EGFRviii-2173-vL	76	2367	14059	14353	14647
EpCam1	EpCam1-D5K5-vL	77	2368	14060	14354	14648
EpCam1	Epcam1-MM1-vL	78	2369	14061	14355	14649
ФИТЦ	FITC-vL	79	2370	14062	14356	14650
FLT3	FLT3-NC7-vL	80	2371	14063	14357	14651
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-N6-vL	81	2372	14064	14358	14652
Фолатный рецептор 1	FR1-huMov19-vL	82	2373	14065	14359	14653
GAD	GAD-G3H8-vL	83	2374	14066	14360	14654
GD2	GD2-hu14-18-vL	84	2375	14067	14361	14655
GD2	GD2-hu3F8-vL	85	2376	14068	14362	14656
GD3	GD3-KM-641-vL	86	2377	14069	14363	14657
GFRa4	GFRa4-P4-10-2-vL	87	2378	14070	14364	14658

GFRa4	GFRa4-P4-10-vL	88	2379	14071	14365	14659
GFRa4	GFR-альфа-4-P4-6-vL	89	2380	14072	14366	14660
Фукозил-GM1	GM1-5B2-vL	90	2381	14073	14367	14661
Фукозил-GM1	GM1-7E5-vL	91	2382	14074	14368	14662
gp100/MHC I	gp100-G2D12-vL	92	2383	14075	14369	14663
gp100/MHC I	gp100-vL	93	2384	14076	14370	14664
GPC3	GPC3-4E5-vL	94	2385	14077	14371	14665
gpNMB	gpNMB-115-vL	95	2386	14078	14372	14666
GPRC5D	GPRC5D-ET150-18-vL	96	2387	14079	14373	14667
GPRC5D	GPRC5D-ET150-5-vL	97	2388	14080	14374	14668
Her2	Her2-Hu4D5-vL	98	2389	14081	14375	14669
HIV-1-gag (77-85)/MHC I	HIV-1-E5-vL	99	2390	14082	14376	14670
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-3BNC117-vL	100	2391	14083	14377	14671
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-PGT-128-vL	101	2392	14084	14378	14672
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-VR-C01-vL	102	2393	14085	14379	14673
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-X5-vL	103	2394	14086	14380	14674

Меланома-ассоциированный антиген с высокой молекулярной массой (HMW-MAA)	HMW-MAA-hIND-vL	104	2395	14087	14381	14675
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3E3-vL	105	2396	14088	14382	14676
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3F2-vL	106	2397	14089	14383	14677
IL11Ra	IL11Ra-8E2-vL	107	2398	14090	14384	14678
IL13Ra2	IL13Ra2-hu107-vL	108	2399	14091	14385	14679
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108-vL	109	2400	14092	14386	14680
IL6R	IL6R-M83-vL	110	2401	14093	14387	14681
ГА вируса гриппа А	FLU-MEDI-8852-vL	111	2402	14094	14388	14682
KSHV-gH	YC15-vL	112	2403	14095	14389	14683
KSHV-K8.1	4C3-vL	113	2404	14096	14390	14684
L1CAM	L1CAM-9-3-HU3-vL	114	2405	14097	14391	14685
LAMP1	LAMP1-humab1-2-vL	115	2406	14098	14392	14686
LAMP1	LAMP1-Mb4-vL	116	2407	14099	14393	14687
Антиген Льюиса (LewisY)	LewisY-huS193-vL	117	2408	14100	14394	14688

Lym1	Lym1-vL	118	2409	14101	14395	14689
Lym2	Lym2-vL	119	2410	14102	14396	14690
MART1/MHC I	MART1-CAG10-vL	120	2411	14103	14397	14691
MART1/MHC I	MART1-CLA12-vL	121	2412	14104	14398	14692
Мезотелин	Мезотелин-m912-vL	122	2413	14105	14399	14693
MPL (TPO-R)	MPL-111-vL	123	2414	14106	14400	14694
MPL (TPO-R)	MPL-161-HL-vL	124	2415	14107	14401	14695
MPL (TPO-R)	MPL-161-vL	125	2416	14108	14402	14696
MPL (TPO-R)	MPL-175-vL	126	2417	14109	14403	14697
MPL (TPO-R)	MPL-178-vL	127	2418	14110	14404	14698
MPL (TPO-R)	MPL-huVB22Bw5-vL	128	2419	14111	14405	14699
MPL (TPO-R)	MPL-12E10-vL	129	2420	14112	14406	14700
MPL (TPO-R)	MPL-AB317-vL	130	2421	14113	14407	14701
Muc1/MHC I	MUC1-D6-M3A1-vL	131	2422	14114	14408	14702
Muc1/MHC I	Muc1-D6-M3B8-vL	132	2423	14115	14409	14703
Muc16	Muc16-4H11-vL	133	2424	14116	14410	14704
NKG2D	NKG2D-MS-vL	134	2425	14117	14411	14705
NYBR1	NYBR1-vL	135	2426	14118	14412	14706
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T1-vL	136	2427	14119	14413	14707
PD1	PD1-4H1-vL	137	2428	14120	14414	14708
PD1	PD1-5C4-vL	138	2429	14121	14415	14709
PDL1	PDL1-10A5-vL	139	2430	14122	14416	14710
PDL1	PDL1-атезолизумаб-vL	140	2431	14123	14417	14711

PDL1	PDL1-SP142-vL	141	2432	14124	14418	14712
PR1/MHC I	PR1-vL	142	2433	14125	14419	14713
АПСК (PSCA)	PSCA-Ha14-117-vL	143	2434	14126	14420	14714
АПСК	PSCA-Ha14-121-vL	144	2435	14127	14421	14715
ПСМА	ПСМА-006-vL	145	2436	14128	14422	14716
ПСМА	ПСМА-J591-vL	146	2437	14129	14423	14717
PTK7	PTK7-hSC6-23-vL	147	2438	14130	14424	14718
PTK7	PTK7-SC6-10-2-vL	148	2439	14131	14425	14719
ROR1	ROR1-4A5-vL	149	2440	14132	14426	14720
ROR1	ROR1-4C10-vL	150	2441	14133	14427	14721
SLea	SLea-5B1-vL	151	2442	14134	14428	14722
SLea	SLea-7E3-vL	152	2443	14135	14429	14723
SSEA4	SSEA4-vL	153	2444	14136	14430	14724
TCRB1	TCRB1-E09-vL	154	2445	14137	14431	14725
TCRB1	TCRB1-Jovi1-vL	155	2446	14138	14432	14726
TCRB2	TCRB2-CP01-D05-vL	156	2447	14139	14433	14727
TCRB2	TCRB2-CP01-E05-vL	157	2448	14140	14434	14728
TCRgd	TCRgd-G5-4-vL	158	2449	14141	14435	14729
TERT/MHC I	TERT-3G3-T865-vL	159	2450	14142	14436	14730
TERT/MHC I	TERT-4A9-T540-vL	160	2451	14143	14437	14731
TGFBR2	TGFBR2-Ab1-vL	161	2452	14144	14438	14732
TIM1	TIM1-HVCR1-270-2-vL	162	2453	14145	14439	14733
TIM1	Tim1HVCR1-ARD5-vL	163	2454	14146	14440	14734
TnAg	TnAg-vL	164	2455	14147	14441	14735
Tn-Muc1	Tn-Muc1-hu5E5-vL	165	2456	14148	14442	14736
TROP2	TROP2-ARA47-	166	2457	14149	14443	14737

	HV3KV3-vL					
TROP2	TROP2-h7E6-SVG-vL	167	2458	14150	14444	14738
TSHR	TSHR-5C9-vL	168	2459	14151	14445	14739
TSHR	TSHR-K1-70-vL	169	2460	14152	14446	14740
TSHR	TSHR-KB1-vL	170	2461	14153	14447	14741
TSLRP	TSLRP-vL	171	2462	14154	14448	14742
Тирозиназа/MHC I	Тирозиназа-B2-vL	172	2463	14155	14449	14743
Тирозиназа/MHC I	Тирозиназа-Mc1-vL	173	2464	14156	14450	14744
Тирозиназа/MHC I	TA2-vL	174	2465	14157	14451	14745
VEGFR3	VEGFR3-Ab1-vL	175	2466	14158	14452	14746
WT1/MHC I	WT1-Ab13-vL	176	2467	14159	14453	14747
WT1/MHC I	WT1-Ab15-vL	177	2468	14160	14454	14748
WT1/MHC I	WT1-Ab1-vL	178	2469	14161	14455	14749
WT1/MHC I	WT1-Ab5-vL	179	2470	14162	14456	14750
Гликопротеин вируса Эпштейна-Барр (EBV-gp350)	EBV-gp350-vL	180	2471	14163	14457	14751
CD123	CD123-1172-vL	181	2472	14164	14458	14752
CDH19	CDH19-4B10-vL	182	2473	14165	14459	14753
Фолатный рецептор бета	ФР-бета-m923-vL	183	2474	14166	14460	14754
Рецептор лютеинизирующего гормона	LHR-8B7-vL	184	2475	14167	14461	14755

рЛГ (LHR)						
LHR	LHR-5F4-21-vL	185	2476	14168	14462	14756
B7H4	B7H4-hu22C10-vL	186	2477	14169	14463	14757
B7H4	B7H4-hu1D11-vL	187	2478	14170	14464	14758
IgE	IgE-омализумаб-vL	188	2479	14171	14465	14759
CD23	CD23-p5E8-vL	189	2480	14172	14466	14760
GCC	GCC-5F9-vL	190	2481	14173	14467	14761
GCC	GCC-Ab229-vL	191	2482	14174	14468	14762
CD200R	CD200R-huDx182-vL	10085	12042	14175	14469	14763
АФП/MHC I	AFP-61-vL	10086	12043	14176	14470	14764
АФП/MHC I	AFP-76-vL	10087	12044	14177	14471	14765
АФП/MHC I	AFP-79-vL	10088	12045	14178	14472	14766
BCMA	BCMA-ET-03-vL	10089	12046	14179	14473	14767
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL	10090	12047	14180	14474	14768
BCMA	BCMA-huC13-F12-vL	10091	12048	14181	14475	14769
CD123	CD123-DART-1-vL	10092	12049	14182	14476	14770
CD123	CD123-DART-2-vL	10093	12050	14183	14477	14771
CD123	CD123-I3RB18-vL	10094	12051	14184	14478	14772
CD123	CD123-hu3E3-vL	10095	12052	14185	14479	14773
CD123	CD123-9F6-vL	10096	12053	14186	14480	14774
CD123	CD123-I3RB2-vL	10097	12054	14187	14481	14775
CD123	CD123-1176-vL	10098	12055	14188	14482	14776
CD123	CD123-8B11-vL	10099	12056	14189	14483	14777
CD123	CD123-2B8-vL	10100	12057	14190	14484	14778
CD123	CD123-9D7-vL	10101	12058	14191	14485	14779
CD123	CD123-3B10-vL	10102	12059	14192	14486	14780
CD19	CD19-MEDI-3649-vL	10103	12060	14193	14487	14781

CD19	CD19-Medrex-24D1-vL	10104	12061	14194	14488	14782
CD19	CD19-MOR0028-vL	10105	12062	14195	14489	14783
CD19	CD19-HD37-H2L1-vL	10106	12063	14196	14490	14784
CD19	CD19-huBly3-vL	10107	12064	14197	14491	14785
CD19	CD19-huSJ25C1-vL	10108	12065	14198	14492	14786
CD19	CD19-hB4-vL	10109	12066	14199	14493	14787
CD19	CD19-hu-mROO5-1-vL	10110	12067	14200	14494	14788
CD19	CD19-hA19-vL	10111	12068	14201	14495	14789
CD20	CD20-Leu16-vL	10112	12069	14202	14496	14790
CD20	CD20-11B8-vL	10113	12070	14203	14497	14791
CD20	CD20-2C6-vL	10114	12071	14204	14498	14792
CD20	CD20-2H7-vL	10115	12072	14205	14499	14793
CD20	CD20-hA20-vL	10116	12073	14206	14500	14794
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4-vL	10117	12074	14207	14501	14795
CD20	CD20-Ubli-v4-vL	10118	12075	14208	14502	14796
CD20	CD20-h1F5-vL	10119	12076	14209	14503	14797
CD20	CD20-7D8-vL	10120	12077	14210	14504	14798
CD20	CD20-AME-33-vL	10121	12078	14211	14505	14799
CD33	CD33-Boehr2800308-vL	10122	12079	14212	14506	14800
CD33	CD33-Him3-4-vL	10123	12080	14213	14507	14801
CD33	CD33-SGNh2H12-vL	10124	12081	14214	14508	14802
CD33	CD33-15G15-33-vL	10125	12082	14215	14509	14803
CD33	CD33-33H4-vL	10126	12083	14216	14510	14804
CD33	CD33-9C3-2-vL	10127	12084	14217	14511	14805
CD99	CD99-hu12E7-vL	10128	12085	14218	14512	14806
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vL	10129	12086	14219	14513	14807
CLL1	CLL1-6E7L4H1e-vL	10130	12087	14220	14514	14808

CLL1	CLL1-hu1075-v1-vL	10131	12088	14221	14515	14809
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vL	10132	12089	14222	14516	14810
CS1	CS1-PDL241-vL	10133	12090	14223	14517	14811
CS1	CS1-Hu27A-vL	10134	12091	14224	14518	14812
CS1	CS1-ScHu34C3-vL	10135	12092	14225	14519	14813
CS1	CS1-Hu31-D2-vL	10136	12093	14226	14520	14814
CS1	CS1-Luc34-vL	10137	12094	14227	14521	14815
CS1	CS1-LucX2-vL	10138	12095	14228	14522	14816
ФИТЦ	FITC-4M-53-vL	10139	12096	14229	14523	14817
ФИТЦ	FITC-E2-vL	10140	12097	14230	14524	14818
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vL	10141	12098	14231	14525	14819
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vL	10142	12099	14232	14526	14820
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vL	10143	12100	14233	14527	14821
HPV16-E7/MHC I	HPV16-7-8-vL	10144	12101	14234	14528	14822
HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vL	10145	12102	14235	14529	14823
Тканевый фактор 1 (TF1)	TF1-98-vL	10146	12103	14236	14530	14824
Tn-Muc1	Tn-Muc1-5E5-vL	10147	12104	14237	14531	14825
Igk-Легкая цепь	Каппа-LC1-vL	10148	12105	14238	14532	14826
PTK7	PTK7-7C8-vL	10149	12106	14239	14533	14827
PTK7	PTK7-12C6a-vL	10150	12107	14240	14534	14828
CD19	hCD19-EUK5-13-vL	10151	12108	14241	14535	14829
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab2-vL	10152	12109	14242	14536	14830
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab4-vL	10153	12110	14243	14537	14831

CLD18A2	CLD18A2-43A11-vL	10154	12111	14244	14538	14832
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vL	10155	12112	14245	14539	14833
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vL	10156	12113	14246	14540	14834
CD69L	CD69L-DREG200-vL	10157	12114	14247	14541	14835
NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vL	10158	12115	14248	14542	14836
P-gp	Pgp-9F11-vL	10159	12116	14249	14543	14837
Метка Streptag	Streptag-vL	10160	12117	14250	14544	14838
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-vL	10161	12118	14251	14545	14839
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3-vL	10162	12119	14252	14546	14840
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vL	10163	12120	14253	14547	14841
P-gp	Pgp-MRK16-vL	10164	12121	14254	14548	14842
CD22	CD22-5-vL	10165	12122	14255	14549	14843
CD22	CD22-10-vL	10166	12123	14256	14550	14844
CD22	CD22-31-vL	10167	12124	14257	14551	14845
CD22	CD22-53-vL	10168	12125	14258	14552	14846
CD22	CD22-65-vL	10169	12126	14259	14553	14847
CD19	hu-FMC65-1-vL	10170	12127	14260	14554	14848
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vL	10171	12128	14261	14555	14849
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vL	10172	12129	14262	14556	14850
CD179a	CD179a-2460-B04-vL	10173	12130	14263	14557	14851
CD179a	CD179a-2462-E07-vL	10174	12131	14264	14558	14852
CD22	CD22-HA22-vL	10175	12132	14265	14559	14853
STEAP1	STEAP1-hu120-vL	10176	12133	14266	14560	14854
Liv1	hLiv1-mAb2-vL	10177	12134	14267	14561	14855

Нектин-4	hu-нектин4-mAb1-vL	10178	12135	14268	14562	14856
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vL	10179	12136	14269	14563	14857
gpA33	hu-gpA33-vL	10180	12137	14270	14564	14858
ROR1	ROR1-DART4-vL	10181	12138	14271	14565	14859
BCMA	BCMA-FS-vL	10182	12139	14272	14566	14860
BCMA	BCMA-PC-vL	10183	12140	14273	14567	14861
BCMA	BCMA-AJ-vL	10184	12141	14274	14568	14862
BCMA	BCMA-NM-vL	10185	12142	14275	14569	14863
BCMA	BCMA-TS-vL	10186	12143	14276	14570	14864
BCMA	BCMA-PP-vL	10187	12144	14277	14571	14865
BCMA	BCMA-RD-vL	10188	12145	14278	14572	14866
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vL	10189	12146	14279	14573	14867
CLL1	CLL1-24C8-vL	10190	12147	14280	14574	14868
CLL1	CLL1-24C1-vL	10191	12148	14281	14575	14869
FLT3	FLT3-10E3-vL	10192	12149	14282	14576	14870
FLT3	FLT3-8B5-vL	10193	12150	14283	14577	14871
IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vL	10194	12151	14284	14578	14872
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vL	10195	12152	14285	14579	14873
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vL	10196	12153	14286	14580	14874
Мезотелин	MSLN-7D9-v3-vL	10197	12154	14287	14581	14875
Мезотелин	MSLN-hu22A10-vL	10198	12155	14288	14582	14876
CD19	hu-Bu13-vL	10199	12156	14289	14583	14877
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vL	10200	12157	14290	14584	14878
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vL	10201	12158	14291	14585	14879
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vL	10202	12159	14292	14586	14880
CD20	CD20-BM-CA-	10117	12074	14207	14501	14795

	1925-v4-vL					
CD20	CD20-Ubli-v4-vL	10118	12075	14208	14502	14796
CD20	CD20-h1F5-vL	10119	12076	14209	14503	14797
CD20	CD20-7D8-vL	10120	12077	14210	14504	14798
CD20	CD20-AME-33-vL	10121	12078	14211	14505	14799
CD33	CD33-Boehr2800308-vL	10122	12079	14212	14506	14800
CD33	CD33-Him3-4-vL	10123	12080	14213	14507	14801
CD33	CD33-SGNh2H12-vL	10124	12081	14214	14508	14802
CD33	CD33-15G15-33-vL	10125	12082	14215	14509	14803
CD33	CD33-33H4-vL	10126	12083	14216	14510	14804
CD33	CD33-9C3-2-vL	10127	12084	14217	14511	14805
CD99	CD99-hu12E7-vL	10128	12085	14218	14512	14806
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vL	10129	12086	14219	14513	14807
CLL1	CLL1-6E7L4H1e-vL	10130	12087	14220	14514	14808
CLL1	CLL1-hu1075-v1-vL	10131	12088	14221	14515	14809
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vL	10132	12089	14222	14516	14810
CS1	CS1-PDL241-vL	10133	12090	14223	14517	14811
CS1	CS1-Hu27A-vL	10134	12091	14224	14518	14812
CS1	CS1-ScHu34C3-vL	10135	12092	14225	14519	14813
CS1	CS1-Hu31-D2-vL	10136	12093	14226	14520	14814
CS1	CS1-Luc34-vL	10137	12094	14227	14521	14815
CS1	CS1-LucX2-vL	10138	12095	14228	14522	14816
ФИТЦ	FITC-4M-53-vL	10139	12096	14229	14523	14817
ФИТЦ	FITC-E2-vL	10140	12097	14230	14524	14818
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vL	10141	12098	14231	14525	14819
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vL	10142	12099	14232	14526	14820
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vL	10143	12100	14233	14527	14821
HPV16-	HPV16-7-8-vL	10144	12101	14234	14528	14822

E7/MHC I						
HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vL	10145	12102	14235	14529	14823
Тканевый фактор 1 (TF1)	TF1-98-vL	10146	12103	14236	14530	14824
Tn-Muc1	Tn-Muc1-5E5-vL	10147	12104	14237	14531	14825
Igk-Легкая цепь	Каппа-LC1-vL	10148	12105	14238	14532	14826
PTK7	PTK7-7C8-vL	10149	12106	14239	14533	14827
PTK7	PTK7-12C6a-vL	10150	12107	14240	14534	14828
CD19	hCD19-EUK5-13-vL	10151	12108	14241	14535	14829
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab2-vL	10152	12109	14242	14536	14830
Ras G12V/MHC I	Ras-Ab4-vL	10153	12110	14243	14537	14831
CLD18A2	CLD18A2-43A11-vL	10154	12111	14244	14538	14832
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vL	10155	12112	14245	14539	14833
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vL	10156	12113	14246	14540	14834
CD69L	CD69L-DREG200-vL	10157	12114	14247	14541	14835
NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vL	10158	12115	14248	14542	14836
P-gp	Pgp-9F11-vL	10159	12116	14249	14543	14837
Streptag	Streptag-vL	10160	12117	14250	14544	14838
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-vL	10161	12118	14251	14545	14839
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3-vL	10162	12119	14252	14546	14840
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vL	10163	12120	14253	14547	14841

P-gp	Pgp-MRK16-vL	10164	12121	14254	14548	14842
CD22	CD22-5-vL	10165	12122	14255	14549	14843
CD22	CD22-10-vL	10166	12123	14256	14550	14844
CD22	CD22-31-vL	10167	12124	14257	14551	14845
CD22	CD22-53-vL	10168	12125	14258	14552	14846
CD22	CD22-65-vL	10169	12126	14259	14553	14847
CD19	hu-FMC65-1-vL	10170	12127	14260	14554	14848
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vL	10171	12128	14261	14555	14849
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vL	10172	12129	14262	14556	14850
CD179a	CD179a-2460-B04-vL	10173	12130	14263	14557	14851
CD179a	CD179a-2462-E07-vL	10174	12131	14264	14558	14852
CD22	CD22-HA22-vL	10175	12132	14265	14559	14853
STEAP1	STEAP1-hu120-vL	10176	12133	14266	14560	14854
Liv1	hLiv1-mAb2-vL	10177	12134	14267	14561	14855
Нектин-4	hu-нектин4-mAb1-vL	10178	12135	14268	14562	14856
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vL	10179	12136	14269	14563	14857
gpA33	hu-gpA33-vL	10180	12137	14270	14564	14858
ROR1	ROR1-DART4-vL	10181	12138	14271	14565	14859
BCMA	BCMA-FS-vL	10182	12139	14272	14566	14860
BCMA	BCMA-PC-vL	10183	12140	14273	14567	14861
BCMA	BCMA-AJ-vL	10184	12141	14274	14568	14862
BCMA	BCMA-NM-vL	10185	12142	14275	14569	14863
BCMA	BCMA-TS-vL	10186	12143	14276	14570	14864
BCMA	BCMA-PP-vL	10187	12144	14277	14571	14865
BCMA	BCMA-RD-vL	10188	12145	14278	14572	14866
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vL	10189	12146	14279	14573	14867
CLL1	CLL1-24C8-vL	10190	12147	14280	14574	14868
CLL1	CLL1-24C1-vL	10191	12148	14281	14575	14869
FLT3	FLT3-10E3-vL	10192	12149	14282	14576	14870
FLT3	FLT3-8B5-vL	10193	12150	14283	14577	14871

IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vL	10194	12151	14284	14578	14872
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vL	10195	12152	14285	14579	14873
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vL	10196	12153	14286	14580	14874
Мезотелин	MSLN-7D9-v3-vL	10197	12154	14287	14581	14875
Мезотелин	MSLN-hu22A10-vL	10198	12155	14288	14582	14876
CD19	hu-Bu13-vL	10199	12156	14289	14583	14877
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vL	10200	12157	14290	14584	14878
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vL	10201	12158	14291	14585	14879
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vL	10202	12159	14292	14586	14880
МИШЕНЬ	**НАЗВАНИЕ vH**	**SEQ ID vH (ДНК)**	**SEQ ID vH (Белок)**	**SEQ ID-vH CDR1**	**SEQ ID-vH CDR2**	**SEQ ID-vH CDR3**
ALK	Alk-48-vH	226	2506	14881	15175	15469
ALK	Alk-58-vH	227	2507	14882	15176	15470
Амилоид	Амилоид-158-vH	228	2508	14883	15177	15471
BCMA	BCMA-ET-40-vH	229	2509	14884	15178	15472
BCMA	BCMA-ET-54-vH	230	2510	14885	15179	15473
BCMA	BCMA-huC12A3-vH	231	2511	14886	15180	15474
BCMA	BCMA-J6M0-vH	232	2512	14887	15181	15475
CCR4	CCR4-humAb1567-vH	233	2513	14888	15182	15476
CD123	CD123-CSL362-vH	234	2514	14889	15183	15477
CD138	CD138-vH	235	2515	14890	15184	15478
CD179b	CD179b-vH	236	2516	14891	15185	15479
CD19	CD19-4G7-vH	237	2517	14892	15186	15480
CD19	CD19Bu12-vH	238	2518	14893	15187	15481
CD19	CD19Bu12-[2]-vH	239	2519	14894	15188	15482
CD19	CD19MM-vH	240	2520	14895	15189	15483
CD19	FMC63-vH	241	2521	14896	15190	15484

CD19	FMC-63-vH	242	2522	14897	15191	15485
CD19	huFMC63-11-vH	243	2523	14898	15192	15486
CD20	CD20-2F2-vH	244	2524	14899	15193	15487
CD20	CD20-GA101-vH	245	2525	14900	15194	15488
CD22	CD22-h10F4-vH	246	2526	14901	15195	15489
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA-vH	247	2527	14902	15196	15490
CD22	CD22m971-vH	248	2528	14903	15197	15491
CD276	CD276-17-vH	249	2529	14904	15198	15492
CD30	CD30-5F11-vH	250	2530	14905	15199	15493
CD30	CD30-Ac10-vH	251	2531	14906	15200	15494
CD32	CD32-Med9-vH	252	2532	14907	15201	15495
CD324	CD324-hSC10-17-vH	253	2533	14908	15202	15496
CD324	CD324-SC10-6-vH	254	2534	14909	15203	15497
CD33	CD33-huMyc9-vH	255	2535	14910	15204	15498
CD33	CD33-AF5-vH	256	2536	14911	15205	15499
CD34	CD34-hu4C7-vH	257	2537	14912	15206	15500
CD44v6	CD44v6-Biwa8-vH	258	2538	14913	15207	15501
CD5	CD5-18-vH	259	2539	14914	15208	15502
CD5	CD5-9-vH	260	2540	14915	15209	15503
CD70	CD70-h1F6-vH	261	2541	14916	15210	15504
CD79b	CD79b-2F2-vH	262	2542	14917	15211	15505
CD79b	huMA79bv28-vH	263	2543	14918	15212	15506
CDH17	CDH17-PTA001A4-vH	264	2544	14919	15213	15507
CDH19	CDH19-16A4-vH	265	2545	14920	15214	15508
CDH6	CDH6-NOV710-vH	266	2546	14921	15215	15509
CDH6	CDH6-NOV712-vH	267	2547	14922	15216	15510
CLEC5A	CLEC5A-3E12A2-vH	268	2548	14923	15217	15511
CLEC5A	CLEC5A-8H8F5-vH	269	2549	14924	15218	15512
CLL1	CLL1-M26-vH	270	2550	14925	15219	15513
CLL1	CLL1-M32-vH	271	2551	14926	15220	15514
CMVpp65/MHC I	CMVpp65-F5-vH	272	2552	14927	15221	15515

CS1	huLuc63-vH	273	2553	14928	15222	15516
CS1	HuLuc64-vH	274	2554	14929	15223	15517
CS1	huLuc90-vH	275	2555	14930	15224	15518
CSF2RA	CSF2RA-Ab1-vH	276	2556	14931	15225	15519
CSF2RA	CSF2RA-Ab6-vH	277	2557	14932	15226	15520
DLL3	DLL3-hSC16-13-vH	278	2558	14933	15227	15521
DLL3	DLL3-hSC16-56-vH	279	2559	14934	15228	15522
EBNA3c/MHC I	EBNA3c-315-vH	280	2560	14935	15229	15523
рЭФР	Цетуксимаб-vH	281	2561	14936	15230	15524
рЭФР	Нимотузумаб-vH	282	2562	14937	15231	15525
EGFRviii	EGFRviii-139-vH	283	2563	14938	15232	15526
EGFRviii	EGFRviii-2173-vH	284	2564	14939	15233	15527
EpCam1	EpCam1-D5K5-vH	285	2565	14940	15234	15528
EpCam1	Epcam1-MM1-vH	286	2566	14941	15235	15529
ФИТЦ	FITC-vH	287	2567	14942	15236	15530
FLT3	FLT3-NC7-vH	288	2568	14943	15237	15531
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-N6-vH	289	2569	14944	15238	15532
Фолатный рецептор 1 (FR1)	FR1-huMov19-vH	290	2570	14945	15239	15533
GAD	GAD-G3H8-vH	291	2571	14946	15240	15534
GD2	GD2-hu14-18-vH	292	2572	14947	15241	15535
GD2	GD2-hu3F8-vH	293	2573	14948	15242	15536
GD3	GD3-KM-641-vH	294	2574	14949	15243	15537
GFRa4	GFRa4-P4-10-vH	295	2575	14950	15244	15538
GFRa4	GFR-альфа-4-P4-6-vH	296	2576	14951	15245	15539
Фукозил-GM1	GM1-5B2-vH	297	2577	14952	15246	15540
Фукозил-	GM1-7E5-vH	298	2578	14953	15247	15541

GM1						
gp100/MHC I	gp100-G2D12-vH	299	2579	14954	15248	15542
gp100/MHC I	gp100-vH	300	2580	14955	15249	15543
GPC3	GPC3-4E5-vH	301	2581	14956	15250	15544
gpNMB	gpNMB-115-vH	302	2582	14957	15251	15545
GPRC5D	GPRC5D-ET150-18-vH	303	2583	14958	15252	15546
GPRC5D	GPRC5D-ET150-5-vH	304	2584	14959	15253	15547
Her2	Her2-Hu4D5-vH	305	2585	14960	15254	15548
HIV-1-gag (77-85)/MHC	HIV-1-E5-vH	306	2586	14961	15255	15549
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV-1-3BNC117-vH	307	2587	14962	15256	15550
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV1-PGT-128-vH	308	2588	14963	15257	15551
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV1-VR-C01-vH	309	2589	14964	15258	15552
Гликопротеин оболочки ВИЧ-1	HIV1-X5-vH	310	2590	14965	15259	15553
HMW-MAA	HMW-MAA-hIND-vH	311	2591	14966	15260	15554
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3E3-vH	312	2592	14967	15261	15555
HTLV1-TAX/MHC I	TAX-T3F2-vH	313	2593	14968	15262	15556

IL11Ra	IL11Ra-8E2-vH	314	2594	14969	15263	15557
IL13Ra2	IL13Ra2-hu107-vH	315	2595	14970	15264	15558
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108-vH	316	2596	14971	15265	15559
IL6R	IL6R-M83-vH	317	2597	14972	15266	15560
ГА вируса гриппа А	FLU-MEDI-8852-vH	318	2598	14973	15267	15561
KSHV-gH	YC15-vH	319	2599	14974	15268	15562
KSHV-K8.1	4C3-vH	320	2600	14975	15269	15563
L1CAM	L1CAM-9-3-HU3-vH	321	2601	14976	15270	15564
LAMP1	LAMP1-humab1-2-vH	322	2602	14977	15271	15565
LAMP1	LAMP1-Mb4-vH	323	2603	14978	15272	15566
LewisY	LewisY-huS193-vH	324	2604	14979	15273	15567
Lym1	Lym1-vH	325	2605	14980	15274	15568
Lym2	Lym2-vH	326	2606	14981	15275	15569
MART1/MHC I	MART1-CAG10-vH	327	2607	14982	15276	15570
MART1/MHC I	MART1-CLA12-vH	328	2608	14983	15277	15571
Мезотелин	Мезотелин-m912-[2]-vH	329	2609	14984	15278	15572
Мезотелин	Мезотелин-m912-vH	330	2610	14985	15279	15573
MPL (TPO-R)	MPL-111-vH	331	2611	14986	15280	15574
MPL (TPO-R)	MPL-161-HL-vH	332	2612	14987	15281	15575
MPL (TPO-R)	MPL-161-vH	333	2613	14988	15282	15576
MPL (TPO-R)	MPL-175-vH	334	2614	14989	15283	15577
MPL	MPL-178-vH	335	2615	14990	15284	15578

(TPO-R)						
MPL (TPO-R)	MPL-huVB22Bw5-vH	336	2616	14991	15285	15579
MPL (TPO-R)	MPL-12E10-vH	337	2617	14992	15286	15580
MPL (TPO-R)	MPL-AB317-vH	338	2618	14993	15287	15581
Muc1/MHC I	MUC1-D6-M3A1-vH	339	2619	14994	15288	15582
Muc1/MHC I	Muc1-D6-M3B8-vH	340	2620	14995	15289	15583
Muc16	Muc16-4H11-vH	341	2621	14996	15290	15584
NKG2D	NKG2D-MS-vH	342	2622	14997	15291	15585
NYBR1	NYBR1-vH	343	2623	14998	15292	15586
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T1-vH	344	2624	14999	15293	15587
NY-ESO-1/MHC I	NY-ESO-T2-vH	345	2625	15000	15294	15588
PD1	PD1-4H1-vH	346	2626	15001	15295	15589
PD1	PD1-5C4-vH	347	2627	15002	15296	15590
PDL1	PDL1-атезолизумаб-vH	348	2628	15003	15297	15591
PDL1	PDL1-SP142-vH	349	2629	15004	15298	15592
PR1/MHC I	PR1-vH	350	2630	15005	15299	15593
АПСК	PSCA-Ha14-117-vH	351	2631	15006	15300	15594
АПСК	PSCA-Ha14-121-vH	352	2632	15007	15301	15595
ПСМА	ПСМА-006-vH	353	2633	15008	15302	15596
ПСМА	ПСМА-J591-vH	354	2634	15009	15303	15597
PTK7	PTK7-hSC6-23-vH	355	2635	15010	15304	15598
PTK7	PTK7-SC6-10-2-vH	356	2636	15011	15305	15599
ROR1	ROR1-4A5-vH	357	2637	15012	15306	15600
ROR1	ROR1-4C10-vH	358	2638	15013	15307	15601
SLea	SLea-5B1-vH	359	2639	15014	15308	15602

SLea	SLea-7E3-vH	360	2640	15015	15309	15603
SSEA4	SSEA4-vH	361	2641	15016	15310	15604
TCRB1	TCRB1-E09-vH	362	2642	15017	15311	15605
TCRB1	TCRB1-Jovi1-vH	363	2643	15018	15312	15606
TCRB2	TCRB2-CP01-D05-vH	364	2644	15019	15313	15607
TCRB2	TCRB2-CP01-E05-vH	365	2645	15020	15314	15608
TCRgd	TCRgd-G5-4-vH	366	2646	15021	15315	15609
TERT/MHC I	TERT-3G3-T865-vH	367	2647	15022	15316	15610
TERT/MHC I	TERT-4A9-T540-vH	368	2648	15023	15317	15611
TGFBR2	TGFBR2-Ab1-vH	369	2649	15024	15318	15612
TIM1	TIM1-HVCR1-270-2-vH	370	2650	15025	15319	15613
TIM1	Tim1HVCR1-ARD5-vH	371	2651	15026	15320	15614
TnAg	TnAg-vH	372	2652	15027	15321	15615
Tn-Muc1	Tn-Muc1-hu5E5-vH	373	2653	15028	15322	15616
TROP2	TROP2-ARA47-HV3KV3-vH	374	2654	15029	15323	15617
TROP2	TROP2-h7E6-SVG-vH	375	2655	15030	15324	15618
TSHR	TSHR-5C9-vH	376	2656	15031	15325	15619
TSHR	TSHR-K1-70-vH	377	2657	15032	15326	15620
TSHR	TSHR-KB1-vH	378	2658	15033	15327	15621
TSLRP	TSLRP-vH	379	2659	15034	15328	15622
Тирозиназа/MHC I	Tyro-B2-vH	380	2660	15035	15329	15623
Тирозиназа/MHC I	Тирозиназа-Mc1-vH	381	2661	15036	15330	15624
Тирозиназа/MHC I	TA2-vH	382	2662	15037	15331	15625
VEGFR3	VEGFR3-Ab1-vH	383	2663	15038	15332	15626
WT1/MHC	WT1-Ab13-vH	384	2664	15039	15333	15627

I						
WT1/MHC I	WT1-Ab15-vH	385	2665	15040	15334	15628
WT1/MHC I	WT1-Ab1-vH	386	2666	15041	15335	15629
WT1/MHC I	WT1-Ab5-[2]-vH	387	2667	15042	15336	15630
WT1/MHC I	WT1-Ab5-vH	388	2668	15043	15337	15631
Гликопротеин вируса Эпштейна-Барр (EBV-gp350)	EBV-gp350-vH	389	2669	15044	15338	15632
CD123	CD123-1172-vH	390	2670	15045	15339	15633
CDH19	CDH19-4B10-vH	391	2671	15046	15340	15634
Фолатный рецептор Бета	ФР-бета-m923-vH	392	2672	15047	15341	15635
LHR	LHR-8B7-vH	393	2673	15048	15342	15636
LHR	LHR-5F4-21-vH	394	2674	15049	15343	15637
B7H4	B7H4-hu22C10-vH	395	2675	15050	15344	15638
B7H4	B7H4-hu1D11-vH	396	2676	15051	15345	15639
IgE	IgE-омализумаб-vH	397	2677	15052	15346	15640
CD23	CD23-p5E8-vH	398	2678	15053	15347	15641
GCC	GCC-5F9-vH	399	2679	15054	15348	15642
GCC	GCC-Ab229-vH	400	2680	15055	15349	15643
CD200R	CD200R-huDx182-vH	10203	12160	15056	15350	15644
АФП/MHC I	AFP-61-vH	10204	12161	15057	15351	15645
АФП/MHC I	AFP-76-vH	10205	12162	15058	15352	15646
АФП/MHC I	AFP-79-vH	10206	12163	15059	15353	15647

BCMA	BCMA-ET-03-vH	10207	12164	15060	15354	15648
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH	10208	12165	15061	15355	15649
BCMA	BCMA-huC13-F12-vH	10209	12166	15062	15356	15650
CD123	CD123-DART-1-vH	10210	12167	15063	15357	15651
CD123	CD123-DART-2-vH	10211	12168	15064	15358	15652
CD123	CD123-13RB18-vH	10212	12169	15065	15359	15653
CD123	CD123-hu3E3-vH	10213	12170	15066	15360	15654
CD123	CD123-9F6-vH	10214	12171	15067	15361	15655
CD123	CD123-I3RB2-vH	10215	12172	15068	15362	15656
CD123	CD123-1176-vH	10216	12173	15069	15363	15657
CD123	CD123-8B11-vH	10217	12174	15070	15364	15658
CD123	CD123-2B8-vH	10218	12175	15071	15365	15659
CD123	CD123-9D7-vH	10219	12176	15072	15366	15660
CD123	CD123-3B10-vH	10220	12177	15073	15367	15661
CD19	CD19-MEDI-3649-vH	10221	12178	15074	15368	15662
CD19	CD19-Medrex-24D1-vH	10222	12179	15075	15369	15663
CD19	CD19-MOR0028-vH	10223	12180	15076	15370	15664
CD19	CD19-HD37-H2L1-vH	10224	12181	15077	15371	15665
CD19	CD19-huBly3-vH	10225	12182	15078	15372	15666
CD19	CD19-huSJ25C1-vH	10226	12183	15079	15373	15667
CD19	CD19-hB4-vH	10227	12184	15080	15374	15668
CD19	CD19-hu-mROO5-1-vH	10228	12185	15081	15375	15669
CD19	CD19-hA19-vH	10229	12186	15082	15376	15670
CD20	CD20-Leu16-vH	10230	12187	15083	15377	15671
CD20	CD20-11B8-vH	10231	12188	15084	15378	15672
CD20	CD20-2C6-vH	10232	12189	15085	15379	15673
CD20	CD20-2H7-vH	10233	12190	15086	15380	15674
CD20	CD20-hA20-vH	10234	12191	15087	15381	15675
CD20	CD20-BM-CA-	10235	12192	15088	15382	15676

	1925-v4-vH					
CD20	CD20-Ubli-v4-vH	10236	12193	15089	15383	15677
CD20	CD20-h1F5-vH	10237	12194	15090	15384	15678
CD20	CD20-7D8-vH	10238	12195	15091	15385	15679
CD20	CD20-AME-33-vH	10239	12196	15092	15386	15680
CD33	CD33-Boehr2800308-vH	10240	12197	15093	15387	15681
CD33	CD33-Him3-4-vH	10241	12198	15094	15388	15682
CD33	CD33-SGNh2H12-vH	10242	12199	15095	15389	15683
CD33	CD33-15G15-33-vH	10243	12200	15096	15390	15684
CD33	CD33-33H4-vH	10244	12201	15097	15391	15685
CD33	CD33-33H4-2-vH	10245	12202	15098	15392	15686
CD33	CD33-9C3-2-vH	10246	12203	15099	15393	15687
CD99	CD99-hu12E7-vH	10247	12204	15100	15394	15688
CLL1	CLL1-21C9-L2H3-vH	10248	12205	15101	15395	15689
CLL1	CLL1-6E7L4H1e-vH	10249	12206	15102	15396	15690
CLL1	CLL1-hu1075-v1-vH	10250	12207	15103	15397	15691
CLL1	CLL1-hu1075-v2-vH	10251	12208	15104	15398	15692
CS1	CS1-PDL241-vH	10252	12209	15105	15399	15693
CS1	CS1-Hu27A-vH	10253	12210	15106	15400	15694
CS1	CS1-ScHu34C3-vH	10254	12211	15107	15401	15695
CS1	CS1-Hu31-D2-vH	10255	12212	15108	15402	15696
CS1	CS1-Luc34-vH	10256	12213	15109	15403	15697
CS1	CS1-LucX2-vH	10257	12214	15110	15404	15698
ФИТЦ	FITC-4M-53-vH	10258	12215	15111	15405	15699
ФИТЦ	FITC-E2-vH	10259	12216	15112	15406	15700
GPRC5D	GPRC5D-ET150-1-vH	10260	12217	15113	15407	15701
GPRC5D	GPRC5D-ET150-2-vH	10261	12218	15114	15408	15702
HLA-A2	HLA-A2-3PB2-vH	10262	12219	15115	15409	15703

HPV16-E7/MHC I	HPV16-7-8-vH	10263	12220	15116	15410	15704
HPV16-E7/MHC I	HPV16-2-vH	10264	12221	15117	15411	15705
Тканевый фактор 1 (TF1)	TF1-98-vH	10265	12222	15118	15412	15706
Tn-Muc1	Tn-Muc1-5E5-vH	10266	12223	15119	15413	15707
Igk-Легкая цепь	Каппа-LC1-vH	10267	12224	15120	15414	15708
PTK7	PTK7-7C8-vH	10268	12225	15121	15415	15709
PTK7	PTK7-12C6a-vH	10269	12226	15122	15416	15710
CD19	hCD19-EUK5-13-vH	10270	12227	15123	15417	15711
Ras-G12V/MHC I	Ras-Ab2-vH	10271	12228	15124	15418	15712
Ras-G12V/MHC I	Ras-Ab4-vH	10272	12229	15125	15419	15713
CLD18A2	CLD18A2-43A11-vH	10273	12230	15126	15420	15714
CLD18A2	CLD18A2-175D10-vH	10274	12231	15127	15421	15715
CD43	CD43-huJL-1-257-10-vH	10275	12232	15128	15422	15716
CD69L	CD69L-DREG200-vH	10276	12233	15129	15423	15717
NY-ESO-1/MHC I	NYESO-35-15-vH	10277	12234	15130	15424	15718
P-гликопротеин	Pgp-9F11-vH	10278	12235	15131	15425	15719
Streptag	Streptag-vH	10279	12236	15132	15426	15720
BCMA	BCMA-huC13-F12-L1H2-v2-vH	10280	12237	15133	15427	15721
BCMA	BCMA-huC12A3-	10281	12238	15134	15428	15722

	L3H3-v2-vH					
MPL/TPO-R	Hu-161-2-vH	10282	12239	15135	15429	15723
P-gp	Pgp-MRK16-vH	10283	12240	15136	15430	15724
CD22	CD22-5-vH	10284	12241	15137	15431	15725
CD22	CD22-10-vH	10285	12242	15138	15432	15726
CD22	CD22-31-vH	10286	12243	15139	15433	15727
CD22	CD22-53-vH	10287	12244	15140	15434	15728
CD22	CD22-65-vH	10288	12245	15141	15435	15729
CD19	hu-FMC65-1-vH	10289	12246	15142	15436	15730
MPL/TPO-R	MPL-hu-175-2-vH	10290	12247	15143	15437	15731
MPL/TPO-R	MPL-hu-111-2-vH	10291	12248	15144	15438	15732
CD179a	CD179a-2460-B04-vH	10292	12249	15145	15439	15733
CD179a	CD179a-2462-E07-vH	10293	12250	15146	15440	15734
CD22	CD22-HA22-vH	10294	12251	15147	15441	15735
STEAP1	STEAP1-hu120-vH	10295	12252	15148	15442	15736
Liv1	hLiv1-mAb2-vH	10296	12253	15149	15443	15737
Нектин-4	hu-нектин4-mAb1-vH	10297	12254	15150	15444	15738
Cripto	hu-Cripto-L1H2-vH	10298	12255	15151	15445	15739
gpA33	hu-gpA33-vH	10299	12256	15152	15446	15740
ROR1	ROR1-DART4-vH	10300	12257	15153	15447	15741
BCMA	BCMA-FS-vH	10301	12258	15154	15448	15742
BCMA	BCMA-PC-vH	10302	12259	15155	15449	15743
BCMA	BCMA-AJ-vH	10303	12260	15156	15450	15744
BCMA	BCMA-NM-vH	10304	12261	15157	15451	15745
BCMA	BCMA-TS-vH	10305	12262	15158	15452	15746
BCMA	BCMA-PP-vH	10306	12263	15159	15453	15747
BCMA	BCMA-RD-vH	10307	12264	15160	15454	15748
BCMA	BCMA-BB-CAR02-vH	10308	12265	15161	15455	15749
CLL1	CLL1-24C8-vH	10309	12266	15162	15456	15750

CLL1	CLL1-24C1-vH	10310	12267	15163	15457	15751
FLT3	FLT3-10E3-vH	10311	12268	15164	15458	15752
FLT3	FLT3-8B5-vH	10312	12269	15165	15459	15753
IL1RAP	IL1RAP-IAPB57-vH	10313	12270	15166	15460	15754
IL1RAP	IL1RAP-IAPB63-vH	10314	12271	15167	15461	15755
IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4-vH	10315	12272	15168	15462	15756
Мезотелин	MSLN-7D9-v3-vH	10316	12273	15169	15463	15757
Мезотелин	MSLN-hu22A10-vH	10317	12274	15170	15464	15758
CD19	hu-Bu13-vH	10318	12275	15171	15465	15759
BST1/CD157	hu-BST1-A1-vH	10319	12276	15172	15466	15760
BST1/CD157	hu-BST1-A2-vH	10320	12277	15173	15467	15761
BST1/CD157	hu-BST1-A3-vH	10321	12278	15174	15468	15762

Используемые сокращения: MSLN: Мезотелин; Alb: Альбумин, GS: Gly-Ser-Линкер

МИШЕНЬ	**SEQ ID(ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**	**Название**
Her2	421	2701	Her2-2D3-vHH
Her2	422	2702	Her2-5F7-vHH
Her2	423	2703	Her2-47D5-vHH
Her3	424	2704	Her3-17B05So-vHH
Her3	425	2705	Her3-21F06-vHH
КЭА	426	2706	CEA1-vHH
КЭА	427	2707	CEA5-vHH
рЭФР	428	2708	EGFR1-vHH
рЭФР	429	2709	EGFR33-vHH
cMet	430	2710	cMET-171-vHH
CXCR4	431	2711	CXCR4-2-vHH
CXCR4	432	2712	CXCR4-1-vHH
MSLN	433	2713	SD1-vHH

MSLN	434	2714	SD2-vHH
Альбумин	435	2715	Alb8-vHH
CD123	436	2716	CD123-1-vHH
CD123	437	2717	CD123-2-vHH
IL6R	438	2718	IL6R-304-vHH
рЭФР и КЭА	439	2719	EGFR1-vHH-Gly-Ser-линкер-CEA1-vHH
рЭФР и КЭА	440	2720	EGFR33-vHH-Gly-Ser-линкер-CEA5-vHH
Her2	441	2721	Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-47D5-vHH
Her2	442	2722	Her2-Hu4D5-vL-Gly-Ser-линкер-Her2-Hu4D5-vH
Her3 и Her2	443	2723	Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-2D3-vHH
cMet и Her3	444	2724	cMET-171-vHH-Gly-Ser-линкер-Her3-21F06-vHH
MSLN	445	2725	SD1-vHH-Gly-Ser-линкер-SD2-vHH
BCMA	10322	12279	BCMA353-vHH
BCMA	10323	12280	BCMA917-vHH
CD38	10325	12282	CD38-717-vHH
BCMA	10326	12283	BCMA-346-vHH
BCMA	10328	12285	BCMA348-vHH
CD38	10329	12286	CD38-331-vHH
CD19	10331	12288	CD19-vHH
CD20	10332	12289	CD20-vHH
BCMA	10334	12291	BCMA948-vHH
BCMA	10335	12292	BCMA972-vHH
BCMA	10324	12281	BCMA353-vHH-GS-BCMA917-vHH
BCMA и CD38	10327	12284	CD38-717-vHH-Ecoil-BCMA-346-vHH
BCMA и CD38	10330	12287	BCMA-348-vHH-Ecoil-CD38-331-vHH
CD19 и CD20	10333	12290	CD19-vHH-GS-CD20-vHH
BCMA	10336	12293	BCMA-948-vHH-PG4SP-BCMA-972-vHH
BCMA	10337	12294	BCMA-948-vHH-PG4SP-BCMA972-vHH-

			Ecoilx4

[00281] Таблица 6A:

Мишень	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
Her2	448	2728	Her2-Дарпин-1
Her2	449	2729	Her2-Дарпин-2
Her3	450	2730	Her3-affi
Her2	451	2731	Her2-affi
рЭФР	452	2732	рЭФР-affi
ПСМА	10339	12296	ПСМА-центирин 1
ПСМА	10340	12297	ПСМА-центирин 2
ПСМА	10341	12298	ПСМА-центирин 3
рЭФР	10342	12299	рЭФР-центирин
cMET	10343	12300	cMET-центирин
рЭФР и cMET	10344	12301	рЭФР-центирин-линкер-cMET центирин
Антитело к CD19; CD19-CAR	456	2736	hCD19-(Внеклеточный домен без сигнального пептида) (61-867)
Тромбопоэтин (TPO); MPL-CAR	457	2737	hMPL-(Внеклеточный домен с сигнальным пептидом)
PDL1	4	2	CD8-SP-PD1-opt-ECD

	58	738	
PDL1	459	739	PD1-opt-ECD-(без сигнального пептида)
PDL1	460	740	PD1-ECD-(природный сигнальный пептид)
CD80 и CD86	461	741	CTLA4-opt-ECD с сигнальным пептидом
Лиганд NKG2D	462	742	NKG2D-ECD-(без сигнального пептида)
Оболочка ВИЧ-1	463	743	CD4-ECD с сигнальным пептидом
Оболочка ВИЧ-1	464	744	DC-SIGN-(без сигнального пептида)
Иммуноглобулин	465	745	CD16A-V158-ECD-v1-(без сигнального пептида)
Иммуноглобулин	466	746	CD16A-V158-ECD-v2-(без сигнального пептида)
Биотин	467	747	dc-Авидин-(без сигнального пептида)
Аутоантитело Dsg3	468	748	Десмоглеин-3 (Dsg3)-ECD
MPL	476	758	hTPO (1-187)
MPL	477	759	mTPO(1-187)
GR/LHR	478	760	CGH-альфа-(без сигнального пептида)
GR/LHR	479	761	CGH-бета-(с сигнальным пептидом)
рФСГ (FSHR)	480	762	ФСГ-бета-(без сигнального пептида)
LHR	481	763	LH-бета-(с сигнальным пептидом)
TSHR	482	764	TSH-бета-(с сигнальным пептидом)

GR/LHR	483	2765	SP-CGHb-Gly-Ser-линкер-CGHa
FSHR	484	2766	CD8SP-FSHb-Gly-Ser-линкер-CGHa
GR/LHR	485	2767	SP-LHb-Gly-Ser-линкер-CGHa
TSHR	486	2768	SP-TSHb-Gly-Ser-линкер-CGHa
Хлорный канал	10402	12359	CLTX
Хлорный канал	10403	12360	CLTX23
Хлорный канал	10404	12361	CLTX-Gly-Ser-линкер-CLTX23
BCMA	18914	18918	APRIL-CD8-стебель

[00282] Таблица 6B:

Мишень	**НАЗВАНИЕ**	**SEQ ID (ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**	**Мишень**	**НАЗВАНИЕ**	**SEQ ID (ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**
CD19	FMC63	488	2770	CDH17	CDH17-PTA001A4	527	2809
CD19	huFMC63-11	489	2771	CDH19	CDH19-16A4	528	2810
CD19	CD19Bu12	490	2772	рЭФР	Цетуксимаб	529	2811
CD19	CD19MM	491	2773	CLEC5A	CLEC5A-8H8F5	530	2812
CD19	CD19-4G7	492	2774	CLEC5A	CLEC5A-3E12A2	531	2813
Оболочка ВИЧ-1	HIV-1-N6	493	2775	CLL1	CLL1-M26	532	2814
ALK	Alk-48	494	2776	CLL1	CLL1-M32	533	2815
ALK	Alk-58	495	2777	CMVpp65	CMVpp65-F5	534	2816

Амилоид	Амилоид-158	496	2778	CS1	CS1-huLuc63	535	2817
CD45	BC8-CD45	497	2779	CS1	CS1-HuLuc64	536	2818
BCMA	BCMA-J6M0	498	2780	CS1	CS1-huLuc90	537	2819
BCMA	BCMA-huC12A3-L3H3	499	2781	CSF2RA	CSF2RA-Ab6	538	2820
BCMA	BCMA-ET-40	500	2782	CSF2RA	CSF2RA-Ab1	539	2821
BCMA	BCMA-ET-54	501	2783	DLL3	DLL3-hSC16-13	540	2822
CCR4	CCR4-humAb1567	502	2784	DLL3	DLL3-hSC16-56	541	2823
CD5	CD5-9	503	2785	EBNA3c	EBNA3c-315	542	2824
CD5	CD5-18	504	2786	EBV-gp350	EBV-gp350	543	2825
CD20	CD20-2F2	505	2787	EGFRviii	EGFRvIII-139	544	2826
CD20	CD20-GA101	506	2788	EGFRviii	EGFRvIII-2173	545	2827
CD22	CD22-h10F4v2	507	2789	EpCam1	Epcam1-MM1	546	2828
CD22	CD22-H22Rhov2ACDRKA	508	2790	EpCam1	Epcam1-D5K5	547	2829
CD22	CD22-m971	509	2791	FLT3	FLT3-NC7	548	2830
CD30	CD30-5F11	510	2792	ФИТЦ	ФИТЦ	549	2831
CD30	CD30-Ac10	511	2793	ГА вируса гриппа А	FLU-MEDI-8852	550	2832
CD32	CD32-Med9	512	2794	FR1	FR1-huMov19	551	2833
CD33	CD33-AF5	513	2795	GAD	GAD-G3H8	552	2834
CD33	CD33-	514	2796	GD2	GD2-	553	2835

	huMyc9				hu14-18		
CD34	CD34-hu4C7	515	2797	GD2	GD2-hu3F8	554	2836
CD44v6	CD44v6-Biwa8	516	2798	GD3	GD3-KM-641	555	2837
CD70	CD70-h1F6	517	2799	GFRa4	GFR-альфа-4-P4-6	556	2838
CD79b	CD79b-2F2	518	2800	GFRa4	GFRa4-P4-10	557	2839
CD123	CD123-CSL362	519	2801	Фукозил-GM1	GM1-5B2	558	2840
CD138	CD138	520	2802	Фукозил-GM1	GM1-7E5	559	2841
CD179b	CD179b	521	2803	GPRC5D	GPRC5D-ET150-5	560	2842
CD276	CD276-17	522	2804	GPRC5D	GPRC5D-ET150-18	561	2843
CD324	CD324-SC10-6	523	2805	gp100	gp100	562	2844
CD324	CD324-hSC10-17	524	2806	gp100	gp100-G2D12	563	2845
CDH6	CDH6-NOV710	525	2807	GPC3	GPC3-4E5	564	2846
CDH6	CDH6-NOV712	526	2808	gpNMB	gpNMB-115	565	2847
GRP78	GRP78-GC18	566	2848	PDL1	PDL1-SP142	606	2888
HIV-1-gag(77-85)	HIV-1-E5	567	2849	PDL1	PDL1-10A5	607	2889
Оболочка ВИЧ-1	HIV-1-3BNC117	568	2850	АПСК	PSCA-Ha14-121	608	2890
Оболочка ВИЧ-1	HIV-1-PGT-128	569	2851	АПСК	PSCA-Ha14-117	609	2891
Оболочка ВИЧ-1	HIV-1-VR-C01	570	2852	PR1	PR1	610	2892
Оболочк	HIV-1-X5	571	2853	ПСМА	ПСМА-006	611	2893

а ВИЧ-1							
HMW-MAA	HMW-MAA-hIND	572	2854	ПСМА	ПСМА-J591	612	2894
HTLV1-TAX	HTLV-TAX-T3F2	573	2855	PTK7	PTK7-hSC6-23	613	2895
HTLV1-TAX	HTLV-TAX-T3E3	574	2856	PTK7	PTK7-SC6-10-2	614	2896
IL11Ra	IL11Ra-8E2-Ts107	575	2857	ROR1	ROR1-4A5	615	2897
IL13Ra2	IL13Ra2-hu107	576	2858	ROR1	ROR1-4C10	616	2898
IL13Ra2	IL13Ra2-Hu108	577	2859	Мезотелин	SD1-vHH-линкер-SD2-vHH	617	2899
KSHV-K8.1	KSHV-4C3	578	2860	SLea	SLea-7E3	618	2900
LAMP1	LAMP1-humab1-2	579	2861	SLea	SLea-5B1	619	2901
LAMP1	LAMP1-Mb4	580	2862	SSEA4	SSEA4	620	2902
LewisY	LewisY-huS193	581	2863	TCRB1	TCRB1-CP01-E09	621	2903
L1CAM	L1CAM-9-3-HU3	582	2864	TCRB1	TCRB1-Jovi1	622	2904
Lym1	Lym1	583	2865	TCRB2	TCRB2-CP01-D05	623	2905
Lym2	Lym2	584	2866	TCRB2	TCRB2-CP01-E05	624	2906
CD79b	huMA79bv28	585	2867	TCRgd	TCRgd-G5-4	625	2907
MART1	MART1-CAG10	586	2868	TERT	TERT-4A9-T540	626	2908
MART1	MART1-CLA12	587	2869	TERT	TERT-3G3-T865	627	2909
Мезотелин	Мезотелин-m912	588	2870	TGFBR2	TGFBR2-Ab1	628	2910
MPL	MPL-175	589	2871	TIM1	TIM1-HVCR1-270-2	629	2911

MPL	MPL-161	590	2872	TIM1	TIM1-HVCR1-ARD5	630	2912
MPL	MPL-161-HL	591	2873	TnAg	TnAg	631	2913
MPL	MPL-111	592	2874	Tn-Muc1	TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2	632	2914
MPL	MPL-178	593	2875	TROP2	TROP2-ARA47-HV3KV3	633	2915
MPL	MPL-AB317	594	2876	TROP2	TROP2-h7E6-SVG	634	2916
MPL	MPL-12E10	595	2877	TSHR	TSHR-K1-70	635	2917
MPL	MPL-huVB22Bw5	596	2878	TSHR	TSHR-KB1	636	2918
Muc1	Muc1-D6-M3B8	597	2879	TSHR	TSHR-5C9	637	2919
Muc1	MUC1-D6-M3A1	598	2880	TSLRP	TSLRP	638	2920
Muc16	Muc16-4H11	599	2881	Тирозиназа	Tyros-B2	639	2921
рЭФР	Нимотузумаб	600	2882	Тирозиназа	Tyros-MC1	640	2922
NKG2D	NKG2D-MS	601	2883	Тирозиназа	Tyros-TA2	641	2923
NYBR1	NYBR1	602	2884	VEGFR3	VEGFR3-Ab1	642	2924
NYESO1	NYESO-T1	603	2885	WT1	WT1-Ab1	643	2925
NYESO1	NYESO-T1	604	2886	WT1	WT1-Ab5	644	2926
PDL1	PDL1-атезолизумаб	605	2887	WT1	WT1-Ab13	645	2927
WT1	WT1-Ab15	646	2928	CD22	CD22-65	10367	12324
CD123	CD123-	647	2929	CD19	hu-FMC65	10368	1232

	1172						5
CDH19	CDH19-4B10	648	2930	MPL	MPL-hu-175-2	10369	12326
ФР-бета	ФР-бета-m923	649	2931	MPL	MPL-hu-111-2	10370	12327
LHR-8B7	LHR-8B7	650	2932	CD179a	CD179a-2460-B04	10371	12328
LHR	LHR-5F4-21	651	2933	CD179a	CD179a-2462-E07	10372	12329
B7H4	B7H4-hu22C10	652	2934	CD22	CD22-HA22	10373	12330
B7H4	B7H4-hu1D11	653	2935	STEAP1	STEAP1-hu120	10374	12331
IgE	IgE-омализумаб	654	2936	hLiv1	hLiv1-mAb2	10375	12332
CD23	CD23-p5E8	655	2937	нектин-4	hu-нектин4-mAb1	10376	12333
GCC	GCC-5F9	656	2938	Cripto	hu-Cripto-L1H2	10377	12334
GCC	GCC-Ab229	657	2939	gpA33	hu-gpA33	10378	12335
CD200R	CD200R-huDx182	10346	12303	ROR1	ROR1-DART4	10379	12336
Tn-Muc1-5E5	Tn-Muc1-5E5	10347	12304	BCMA	BCMA-FS-HL	10380	12337
Igk-Легкая цепь	Каппа-LC1	10348	12305	BCMA	BCMA-PS-HL	10381	12338
PTK7	PTK7-7C8	10349	12306	BCMA	BCMA-AJ-HL	10382	12339
PTK7	PTK7-12C6a	10350	12307	BCMA	BCMA-NM-HL	10383	12340
CD19	hCD19-EUK5-13	10351	12308	BCMA	BCMA-TS-HL	10384	12341

Ras-G12V	Ras-Ab2	10352	12309	BCMA	BCMA-PP-HL	10385	12342
Ras-G12V	Ras-Ab4	10353	12310	BCMA	BCMA-RD-HL	10386	12343
CLD18A2	CLD18A2-43A11	10354	12311	BCMA	BCMA-BB-CAR02-HL	10387	12344
CLD18A2	CLD18A2-175D10	10355	12312	CLL1	CLL1-24C8-HL	10388	12345
CD43	CD43-huJL-1-257-10	10356	12313	CLL1	CLL1-24C1-HL	10389	12346
CD69L	CD69L-DREG200	10357	12314	FLT3	FLT3-10E3-HL	10390	12347
NYESO1	NYESO-35-15	10358	12315	FLT3	FLT3-8B5-HL	10391	12348
Pgp	Pgp-9F11	10359	12316	IL1RAP	IL1RAP-IAPB57	10392	12349
Streptag	Streptag	10360	12317	IL1RAP	IL1RAP-IAPB63	10393	12350
MPL	Hu-161-2	10361	12318	IL1RAP	hu-IL1RAP-CANO4	10394	12351
Pgp	Pgp-MRK16	10362	12319	Мезотелин	MSLN-7D9-v3-HL	10395	12352
CD22	CD22-5	10363	12320	Мезотелин	MSLN-hu22A10	10396	12353
CD22	CD22-10	10364	12321	CD19	hu-Bu13	10397	12354
CD22	CD22-31	10365	12322	BST1CD157	hu-BST1-A1	10398	12355
CD22	CD22-53	10366	12323	BST1CD157	hu-BST1-A2	10399	12356
BST1CD157	hu-BST1-A3	10400	12357	CD33	CD33-33H4	18129	18193
CD19	CD19-MEDI-3649	18098	18162	CD33	CD33-9C3-2	18130	18194
CD19	CD19-	18099	18163	CD99	CD99-	18131	1819

	Medrex-24D1				hu12E7		5
CD19	CD8SP-Ritx-CD19-MOR0028	18100	18164	CD123	CD123-DART1-1	18132	18196
CD19	CD19-HD37-H2L1	18101	18165	CD123	CD123-DART1-2	18133	18197
CD19	CD19-huBly3	18102	18166	CD123	CD123-I3RB18	18134	18198
CD19	CD19-huSJ25C1	18103	18167	CD123	CD123-hu3E3	18135	18199
CD19	CD8SP-Ritx-CD19-hB4	18104	18168	CD123	CD123-9F6	18136	18200
CD19	CD19-hu-mROO5-1	18105	18169	CD123	CD123-I3RB2	18137	18201
CD19	CD19-hA19	18106	18170	CD123	CD123-1176	18138	18202
АФП	AFP-61	18107	18171	CD123	CD8SP-Ritx2-CD123-8B11	18139	18203
АФП	AFP-76	18108	18172	CD123	CD123-2B8	18140	18204
АФП	AFP-79	18109	18173	CD123	CD123-9D7	18141	18205
BCMA	BCMA-ET-03	18110	18174	CD123	CD123-3B10	18142	18206
BCMA	BCMA-huC11.D5.3L1H3	18111	18175	CLL1	CLL1-21C9-L2H3	18143	18207
BCMA	BCMA-huC13-F12	18112	18176	CLL1	CLL1-6E7L4H1e	18144	18208
CD20	CD20-11B8	18113	18177	CLL1	CLL1-hu1075-v1	18145	18209
CD20	CD20-2C6	18114	18178	CLL1	CLL1-	18146	1821

					hu1075-v2		0
CD20	CD20-2H7	18115	18179	CS1	CS1-PDL241	18147	18211
CD20	CD20-hA20	18116	18180	CS1	CS1-Hu27A	18148	18212
CD20	CD20-BM-CA-1925-v4	18117	18181	CS1	CS1-ScHu34C3	18149	18213
CD20	CD20-Ubli-v4	18118	18182	CS1	CS1-Hu31-D2	18150	18214
CD20	CD20-2H7	18119	18183	CS1	CS1-Luc34	18151	18215
CD20	CD20-h1F5	18120	18184	CS1	CS1-LucX2	18152	18216
CD20	CD20-7D8	18121	18185	ФИТЦ	FITC-4M-53	18153	18217
CD20	CD20-7D8-GA-tag	18122	18186	ФИТЦ	FITC-E2-HL	18154	18218
CD20	CD20-AME-33	18123	18187	GPRC5D	GPRC5D-ET150-1	18155	18219
CD22	CD22-m971-HL	18124	18188	GPRC5D	GPRC5D-ET150-2	18156	18220
CD33	CD8SP-Ritx2-BC33-Boehr2800308	18125	18189	HLA-A2	HLA-A2-3PB2	18157	18221
CD33	CD8SP-Ritx2-CD33-Him3-4	18126	18190	HPV16-E7	HPV16-7-8	18158	18222
CD33	CD33-SGNh2H12	18127	18191	HPV16-E7	HPV16-2	18159	18223
CD33	CD33-15G15-33	18128	18192	TF1	TF1-98	18160	18224

[00283] Таблица 6C: MHC I (HLA-A2)-рестриктированные

пептиды, используемые для получения SIR

Белок	НАЗВАНИЕ ФРАГМЕНТА	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПЕПТИДА	SEQ ID
gp100	G9-209	IMDQVPFSV	15764
gp100	G9-280	YLEPGPVTV	15765
gp100	G9-154	KTWGQYWQV	15766
MUC1-A7 (130-138)	A7	NLTISDVSV	15767
MUC1-D6 (13-21)	D6	LLLTVLTVV	15768
TAX (11-19)		LLFGYPVYV	15769
hTERT(540-548)	T540	ILAKFLHWL	15770
hTERT (865-873)	T865	RLVDDFLLV	15771
ВИЧ-1 gag (77-85)	SL9	SLYNTVATL	15772
ЦМВ-pp65(495-503)		NLVPMVATV	15773
MART (26-35)		EAAGIGILTV	15774
EBNA-3A (596-604)		SVRDRLARL	15775
EBNA-3c		LLDFVRFMGV	15776
WT1		RMFPNAPYL	15777
PR1		VLQELNVTV	15778
Ras	Ras9-G12V	LVWGAVGV	15779
ВПЧ	HPV16-E7	YMLDLQPET	15780
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(155-163)	QLSLLMWIT	15781
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(157-165)	SLLMWITQC	15782
NY-ESO-1	NY-ESO-1-(157-167)	SLLMWITQCFL	15783

[00284] Таблица 6D: Примеры линкеров, используемых для получения SIR

НАЗВАНИЕ	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)
Myc-(P)-TAG	701	2981	IgCL	715	2993

MYC-TAG	702	2982	IgG1-CH1	716	2994
MYC-TAG	703	2983	IgG2-°C CHI	717	2995
MYC2-TAG	704	2984	IgG2-IC CHI	718	2996
MYC4-TAG	705	2985	IgG3 CHI	719	2997
V5-TAG	706	2986	IgG4 CHI	720	2998
ГА-TAG	707	2987	IgAI CHI	721	2999
HIS-TAG	708	2988	IgA2 CHI	722	3000
AVI-TAG	709	2989	IgD CHI	723	3001
G4Sx2-TAG	710 и 711	2990	IgE CHI	724	3002
StrepTagII	712 и 713	2991	IgM CHI	725	3003
FLAG-TAG	714	2992	K-coil	18925	18932
PG4SP	18922	18929	EAAAK	18926	18933
PG4SP-v2	18923	18930	EAAAK-v2	18927	18934
E-coil	18924	18931			

[00285] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения конструкция SIR содержит домен scFv, отличающийся тем, что указанный scFv может предварять необязательная лидерная последовательность, такая как представленная в SEQ ID NO: 2300, 2301 или 2302, а за scFv следует последовательность необязательного линкера, такая как представленная в любой из SEQ ID NO: 2981-2986, и константная цепь Т-клеточного рецептора, такая как представленные в SEQ ID NO: 3010-3020, SEQ ID NO: 3022-3044, SEQ ID NO: 3045-3052 (включая мутанты и варианты согласно описанию в настоящем документе), причем указанные домены располагаются непрерывно внутри одной рамки считывания, образуя единственный слитый белок. В конструкции SIR может присутствовать или или может не присутствовать последовательность линкера. Согласно одному варианту реализации SIR содержит две функциональных полипептидных единицы, в этом случае указанные две единицы разделены расщепляемым линкером, таким как представленные в SEQ ID NO: 3060-3064. Указанный расщепляемый линкер может предварять короткий гибкий линкер (*например* SGSG), такой как SEQ ID NO: 3065, и сайт расщепления фурина (*например* RAKR), такой как SEQ ID NO: 3066. Указанные две функциональные полипептидные единицы SIR могут также кодировать

два разных полинуклеотида, которые разделены последовательностью IRES. Как вариант, два разных полинуклеотида, кодирующих две функциональные полипептидные единицы SIR, могут быть закодированы в двух разных векторах.

[00286] Согласно одному варианту реализации пример конструкции SIR содержит лидерную последовательность (*например,* лидерную последовательность, описанную в настоящем документе), внеклеточный антигенсвязывающий домен (*например,* антигенсвязывающий домен, описанный в настоящем документе), необязательный линкер (*например,* линкерную область, описанную в настоящем документе) и константную цепь Т-клеточного рецептора (*например,* константную цепь Т-клеточного рецептора, описанную в настоящем документе, включая мутанты и варианты).

[00287] Например, SIR согласно настоящему описанию может содержать пример лидерной последовательности, выбранный из SEQ ID NO: 2300, 2301 и SEQ ID NO: 2302, соединенной с антигенсвязывающим доменом, таким как любая антигенсвязывающая последовательность, идентифицированная в **таблице 5 и 6A-B**, последовательность необязательного линкера, выбранную из SEQ ID NO: 2981-2985 и 2986 (см. также **таблицу 6D**), соединенную с доменом константной цепи Т-клеточного рецептора, содержащим последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3010-3020, 3022-3044, 3045-3051 и 3052 (и их мутантов и вариантов согласно описанию в настоящем документе). Указанный SIR может дополнительно содержать внеклеточный домен константной цепи Т-клеточного рецептора, слитый с внеклеточным, трансмембранным и цитозольным доменами CD3z, такими как представленные в SEQ ID NO: 3021 и SEQ ID NO: 3045, и мутантами и вариантами.

[00288] Согласно любому из вариантов реализации настоящего изобретения SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует большее связывание с целевым антигеном, чем соответствующая cTCR-экспрессирующая эффекторная клетка (такая как эффекторная клетка, представляющая на поверхности cTCR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* cTCR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащий антигенсвязывающие домены SIR)

при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Последовательности (SEQ ID No) нуклеотидов и аминокислот нескольких примеров cTCR согласно настоящему описанию приведены в **таблицах 7A-7B.** Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, отличается более высоким связыванием со слитым белком CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5 после 60-минутной инкубации при 4°C по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высоким специфическим связыванием с целевым антигеном по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Специфическое связывание целевого антигена SIR-экспрессирующими эффекторными клетками измеряют путем вычитания показателя связывания, полученного для контрольной эффекторной клетки, из показателя, полученного для SIR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно определенному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой исходную эффекторную клетку, которая не экспрессирует какого-либо SIR, *например*, нетрансдуцированную Т-клетку. Согласно альтернативному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой эффекторную клетку, которая экспрессирует контрольный SIR, нацеленный на антиген, отличный от антигена, на который нацелен тестируемый SIR. Пример контрольного SIR для сравнения активности связывания CD19-SIR представлен CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1322). Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше связывания соответствующей cTCR-

экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном по меньшей мере в 1,25 раз (*например,* в 1,5 раз, 2 раз, 5 раз или 10 раз) выше связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном не более чем в 100 000 раз (*например,* в 5000 раз, 10000 раз или 50 000 раз) выше связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном приблизительно в 1,25 раз - приблизительно в 100 000 раз выше (*например,* приблизительно в 5 раз - приблизительно в 50 000 раз, приблизительно в 10 раз - приблизительно в 10 000 раз, или приблизительно в 100 раз - приблизительно в 1000 раз, и в любое число раз в любом из перечисленных выше диапазонов) связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере в 1,25 раз - менее чем приблизительно в 100 000 раз выше связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую T-клетку Jurkat.

[00289] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует меньшее связывание с целевым антигеном по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности CAR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* CAR, содержащий scFv, содержащий антигенсвязывающие домены SIR) при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на

CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий CAR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (SEQ ID NO: 4501). Последовательности нуклеотидов и аминокислот SEQ ID NO нескольких примеров CAR приведены в настоящем документе. Например, согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки, нацеленной на CD19, с CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5 меньше, чем связывание соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере на 5% (*например,* на 10, 20, 30, 40 или 50%, или на любой процент между любыми из перечисленных выше целочисленных значений) меньше связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном по меньшей мере приблизительно в 1,5 раз (*например*, в 2 раз, 5 раз, 10 раз, 20-100 раз, 100-500 раз, 500-1000 раз, 1000-10 000 раз, 10 000-50 000 раз или 50 000-100 000 раз, или в любое целое число раз между указанными значениями) меньше связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере в 1,25-100 000 раз (или в любое число раз между указанными значениями) меньше связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую T-клетку Jurkat.

[00290] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует

большее связывание с целевым антигеном по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но меньшее связывание с целевым антигеном по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой при сравнении в аналогичных условиях. Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, отличается более высоким связыванием с CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5 по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но меньшим связыванием по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере на 5% (*например,* на 10, 20, 30, 40, 50% или 100%, или на любой % между указанными) выше связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но по меньшей мере на 5% (*например,* на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%, или на любой процент в диапазоне между указанными) ниже связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с целевым антигеном после 60-минутной инкубации при 4°C по меньшей мере в 1,25 раз (*например*, в 1,5 раза, в 2 раза, в 5 раз или в 10 раз, или в любое число раз в диапазоне между указанными) выше связывания соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях, но по меньшей мере в 1,5 раз (*например,* в 2 раза, в 5 раз или в 10 раз, или в любое число раз в диапазоне между указанными значениями) ниже связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую T-клетку Jurkat.

[00291] Согласно другим вариантам реализации настоящего

изобретения на поверхности клеток наблюдается более высокая экспрессия SIR по сравнению с соответствующим cTCR, при экспрессии в эффекторной клетке и сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Например, согласно некоторым вариантам реализации экспрессия SIR на поверхности клеток, по результатам оценки связывания с АФЦ-конъюгированным белком L, выше связывания соответствующего cTCR при исследовании в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более чем приблизительно на 5% (например, более чем приблизительно на любой % из 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%, в том числе любой % в диапазоне между указанными значениями) более высоким связыванием с АФЦ-конъюгированным белком L через 60 минут инкубации по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Экспрессия SIR и соответствующего cTCR на поверхности эффекторных клеток может быть измерена альтернативными способами, включая связывание со слитым белком CD8SP-(белок L)-GGSG-NLuc-4×FLAG-x2STREP-8×His или окрашивание эпитопной меткой (*например*, меткой MYC), инсертированной во внеклеточный домен SIR и cTCR.

[00292] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения на поверхности клеток наблюдается меньшая экспрессия SIR, чем соответствующего CAR при экспрессии в эффекторной клетке и сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий CAR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (SEQ ID NO: 4501). Например, согласно некоторым вариантам реализации экспрессия на

поверхности клеток SIR, по результатам оценки связывания с АФЦ-конъюгированным белком L, ниже, чем экспрессия соответствующего CAR при исследовании в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с АФЦ-белком L по меньшей мере на 5% (*например*, на 10, 20, 30, 40 или 50% или на любой % в диапазоне между указанными значениями) ниже связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с АФЦ-белком L по меньшей мере в 1,5 раз - приблизительно 1000 раз (или в любое число раз в диапазоне между указанными значениями) ниже связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно одному варианту реализации связывание SIR-экспрессирующей эффекторной клетки с АФЦ-белком L по меньшей мере в 2 раза - приблизительно в 100 раз (или в любое число раз в диапазоне между указанными значениями) ниже связывания соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую Т-клетку Jurkat. Экспрессия SIR и соответствующего CAR на поверхности эффекторных клеток может быть измерена альтернативными способами, включая связывание со слитым белком CD8SP-(белок-L)-GGSG-NLuc-4×FLAG-×2STREP-8×H или окрашивание эпитопной меткой (*например*, меткой MYC), инсертированной в сопоставимой локализации (*например* N-концевой области) внеклеточного домена SIR и CAR.

[00293] Согласно любому из некоторых таких описанных в настоящем документе вариантов реализации на поверхности клеток наблюдается экспрессия SIR, более высокая по сравнению с экспрессией соответствующего cTCR, но более низкая по сравнению с экспрессией соответствующего CAR, при экспрессии в эффекторной клетке и сравнении в аналогичных условиях. Например, согласно некоторым вариантам реализации экспрессия SIR на поверхности

клеток, по результатам оценки связывания с АФЦ-конъюгированным белком L, выше экспрессии соответствующего cTCR, но ниже экспрессии соответствующего CAR при исследовании в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более чем приблизительно на 5% (например, более чем приблизительно на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 или 45%, в том числе на любой % в любых диапазонах между указанными значениями) более высоким связыванием с АФЦ-конъюгированным белком L через 60 минут инкубации по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой ее связывание с АФЦ-конъюгированным белком L через 60 минут инкубации составляет менее чем приблизительно 50% (например, менее чем приблизительно 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1%, в том числе любой % в любых диапазонах между указанными значениями). Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку.

[00294] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует более высокую цитотоксичность для экспрессирующей целевой антиген клетки по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности cTCR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* cTCR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащий антигенсвязывающие домены SIR), при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Последовательности (SEQ ID No) нуклеотидов и аминокислот нескольких примеров SIR и cTCR согласно настоящему описанию приведены в **таблицах 7A и D.** Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная

клетка, нацеленная на CD19, демонстрирует более высокую цитотоксичность по отношению к клеткам RAJI-GLuc через 4-96 часов совместного культивирования при 37°C по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка обладает более высокой специфической цитотоксичностью в отношении клетки, экспрессирующей ее целевой антиген, по сравнению с цитотоксичностью соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Специфическую цитотоксичность SIR-экспрессирующих эффекторных клеток измеряют путем вычитания значения цитотоксичности, полученного с контрольной эффекторной клеткой, из значения, полученного с SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно определенному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой исходную эффекторную клетку, которая не экспрессирует какого-либо SIR, *например,* нетрансдуцированную Т-клетку. Согласно альтернативному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой эффекторную клетку, которая экспрессирует контрольный SIR, нацеленный на антиген, отличный от антигена тестируемого SIR. Например, примером контрольного SIR для сравнения цитотоксической активности с CD19SIR является CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1322). Согласно некоторым вариантам реализации цитотоксичность SIR-экспрессирующей эффекторной клетки в отношении экспрессирующей целевой антиген клетки (*т.е.* целевой клетки) через 4-96 часов совместного культивирования при 37°C по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше цитотоксичности соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации цитотоксичность SIR-экспрессирующей эффекторной клетки в отношении целевой клетки по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раз, 2 раз, 5 раз или 10 раз больше цитотоксичности соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-

экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку.

[00295] Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из описанного выше в настоящем документе SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует более высокую активность *in vivo* в отношении экспрессирующей целевой антиген клетки по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности cTCR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* cTCR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащий антигенсвязывающие домены SIR), при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Последовательности (SEQ ID No) нуклеотидов и аминокислот нескольких примеров SIR и cTCR согласно настоящему описанию приведены в **таблицах** 7A и 7D. Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, демонстрирует более высокую активность *in vivo* по отношению к клеткам RAJI-FLuc в модели с ксенотрансплантатами на мышах NSG по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высокой активностью *in vivo* в отношении клетки, экспрессирующей ее целевой антиген, по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Специфическую активность *in vivo* SIR-экспрессирующих эффекторных клеток измеряют путем вычитания значения активности *in vivo* (*например*, уменьшения опухоли или снижения полученного значения биолюминесценции для экспрессирующей FLuc опухоли), полученного с контрольной эффекторной клеткой, из значения, полученного с SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно определенному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет

собой исходную эффекторную клетку, которая не экспрессирует какого-либо SIR, *например,* нетрансдуцированную Т-клетку. Согласно альтернативному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой эффекторную клетку, которая экспрессирует контрольный SIR, нацеленный на антиген, отличный от антигена, на который нацелен тестируемый SIR. Например, пример контрольного SIR для сравнения активности *in vivo* с CD19 SIR представлен CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1322). Согласно некоторым вариантам реализации активность *in vivo* SIR-экспрессирующей эффекторной клетки в отношении экспрессирующих целевой антиген клеток (*т.е.* целевых клеток) в модели с ксенотрансплантатами на мышах NSG по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше активности *in vivo* соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации активность *in vivo* SIR-экспрессирующей эффекторной клетки в отношении целевой клетки по меньшей мере в 1,25 раз, в 1,5 раза, 2 раза, 5 раз или 10 раз выше активности *in vivo* соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-Т-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации активность *in vivo* SIR-экспрессирующей эффекторной клетки измеряют другими способами, например, на основании улучшения выживаемости или снижения объема опухоли, измеренного с применением калипера.

[00296] Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из описанного выше в настоящем документе SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует более высокое продуцирование ФНО-α при совместном культивировании с целевыми клетками (*например,* с клеткой, экспрессирующей их целевой антиген) по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности cTCR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* cTCR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащий антигенсвязывающие домены SIR),

при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Последовательности SEQ ID нуклеотидов и аминокислот нескольких примеров SIR и cTCR, нацеленных на разные антигены, приведены в **таблицах 7A и 7D.** Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, отличается более высоким продуцированием ФНО-α по оценке с применением ИФА ELISA, при совместном культивировании с целевыми клетками Nalm6 в течение 4-96 часов при 37°C, по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высокой кратностью индукции продуцирования ФНО-α по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Кратность индукции продуцирования ФНО-α для SIR-экспрессирующих эффекторных клеток измеряют путем деления значения уровня ФНО-α, полученного при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток с их целевыми клетками, из значения ФНО-α, полученного при отдельном культивировании SIR-экспрессирующих эффекторных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высоким удельным продуцированием ФНО-α при совместном культивировании с ее целевой клеткой по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Удельное продуцирование ФНО-α для SIR-экспрессирующей эффекторной клетки при воздействии ее целевой клеткой измеряют путем вычитания значения ФНО-α, полученного с контрольной эффекторной клеткой, из значения, полученного с SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой при совместном культивировании с целевой клеткой при 37°C в течение 4-96 часов в

аналогичных условиях. Согласно определенному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой исходную эффекторную клетку, которая не экспрессирует какого-либо SIR, *например,* нетрансдуцированную Т-клетку. Согласно альтернативному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой эффекторную клетку, которая экспрессирует контрольный SIR, нацеленный на антиген, отличный от антигена, на который нацелен тестируемый SIR. Пример контрольного SIR для сравнения активности связывания CD19 SIR представлен CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1322). Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой в ответ на целевой антиген после 24-часовой инкубации при 37°C по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше удельного продуцирования ФНО-α соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раза, 2 раза, 5 раз или 10 раз выше удельного продуцирования ФНО-α соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой менее чем в 100 000 раз выше удельного продуцирования ФНО-α соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раза, 2 раза, или 5 раз, или 10 раз выше удельного продуцирования ФНО-α соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях, но менее чем в 100 000 раз (*например,* менее чем в 50 000 раз, 10 000 раз или 1000 раз) выше удельного продуцирования ФНО-αсоответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-

клетку.

[00297] Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из описанного выше в настоящем документе SIR-экспрессирующая эффекторная клетка демонстрирует более высокий уровень продуцирования IL2 при совместном культивировании с ее целевыми клетками (*например*, с клеткой, экспрессирующей их целевой антиген) по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности cTCR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например*, cTCR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащий антигенсвязывающие домены SIR) при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представленCD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Соответствующий cTCR, нацеленный на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 18280). Последовательности (SEQ ID No) нуклеотидов и аминокислот нескольких примеров SIR и cTCR, нацеленных на разные антигены, приведены в **таблицах 7A и 7D.** Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, отличается более высоким продуцированием IL2 по оценке с применением ELISA, при совместном культивировании с целевыми клетками Nalm6 в течение 4-96 часов при 37°C, по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высокой кратностью индукции продуцирования IL2 по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Кратность индукции продуцирования IL2 SIR-экспрессирующими эффекторными клетками измеряют путем деления уровня IL2, полученного при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток с их целевыми клетками, из значения IL2, полученного при отдельном культивировании SIR-экспрессирующих эффекторных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высоким

удельным продуцированием IL2 при совместном культивировании с целевой клеткой по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Удельное продуцирование IL2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой при воздействии целевой клеткой измеряют путем вычитания значения значения IL2, полученного для контрольной эффекторной клетки, из значения, полученного для SIR-экспрессирующей эффекторной клетки при совместном культивировании с целевой клеткой при 37°C в течение 4-96 часов в аналогичных условиях. Согласно определенному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой исходную эффекторную клетку, которая не экспрессирует какого-либо SIR, *например*, нетрансдуцированную Т-клетку. Согласно альтернативному варианту реализации контрольная эффекторная клетка представляет собой эффекторную клетку, которая экспрессирует контрольный SIR, нацеленный на антиген, отличный от антигена, на который нацелен тестируемый SIR. Пример контрольного SIR для сравнения активности связывания CD19 SIR представлен CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1322). Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование IL2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой с целевым антигеном после 24-часовой инкубации при 37°C по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше удельного продуцирования IL2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование IL2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раза, 2 раза, 5 раз или 10 раз выше удельного продуцирования IL2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование IL2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой менее чем в 100 000 раз выше удельного продуцирования IL2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование IL2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой по меньшей мере в 1,25 раз,

в 1,5 раза, 2 раза, или 5 раз, или 10 раз выше удельного продуцирования IL2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях, но менее чем в 100 000 раз (*например,* менее чем в 50 000 раз, 10 000 раз или 1000 раз) выше удельного продуцирования IL2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую T-клетку Jurkat.

[00298] Согласно другому или дополнительному варианту реализации чего-либо из описанного выше в настоящем документе наблюдается меньшее продуцирование SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой ФНО-α и/или IL-2 при совместном культивировании с их целевыми клетками (*например,* с клеткой, экспрессирующей их целевой антиген) по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности CAR, содержащий антигенсвязывающий домен SIR, *например,* CAR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащие антигенсвязывающие домены SIR) при сравнении в аналогичных условиях. Пример SIR, нацеленного на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1200). Например, согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, нацеленная на CD19, отличается более высоким продуцированием ФНО-α и/или IL-2 по оценке с применением ELISA при совместном культивировании с целевыми клетками Nalm6 в течение 4-96 часов при 37°C по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях, но меньшим увеличением продуцирования ФНО-α и/или IL-2 по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высокой

кратностью индукции продуцирования ФНО-α и/или IL-2 по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но меньшей кратностью индукции продуцирования ФНО-α и/или IL-2 по сравнению с соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка отличается более высоким удельным продуцированием ФНО-α и/или IL-2 при совместном культивировании с целевой клеткой по сравнению с соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но меньшим удельным продуцированием ФНО-α и/или IL-2 по сравнению с CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α и/или IL-2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой в ответ на целевой антиген после 24-часовой инкубации при 37°C по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше удельного продуцирования ФНО-α и/или IL-2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% ниже удельного продуцирования ФНО-α и/или IL-2 соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой. Согласно некоторым вариантам реализации удельное продуцирование ФНО-α и/или IL-2 SIR-экспрессирующей эффекторной клеткой по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раз, 2 раз, 5 раз или 10 раз выше удельного продуцирования ФНО-α и/или IL-2 соответствующей cTCR-экспрессирующей эффекторной клеткой, но по меньшей мере в 1,25 раз, 1,5 раза, 2 раза, 5 раз или 10 раз ниже продуцирования ФНО-α и/или IL-2 соответствующей CAR-экспрессирующей эффекторной клеткой в аналогичных условиях. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-T-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую T-клетку Jurkat.

[00299] Согласно любому из вариантов реализации настоящего изобретения эффекторная клетка, экспрессирующая SIR одного типа,

демонстрирует несходные свойства по сравнению с эффекторной клеткой, экспрессирующей SIR другого типа (такой как эффекторная клетка, представляющая на поверхности SIR, содержащий антигенсвязывающий домен первого SIR, но с другими цепями TCR, *например*, SIR, содержащий scFv, фрагмент vL и/или vH, содержащие антигенсвязывающие домены первого SIR, но с другими цепями TCR), при сравнении в аналогичных условиях. В **таблицах 7A-C** приведены SEQ ID примеров SIR разных типов. Поскольку SIR имеют модульный дизайн, дополнительные типы SIR могут быть получены специалистом в данной области техники путем замены одного модуля другим. Примеры свойств, разнообразие которых могут демонстрировать SIR другого типа при экспрессии в иммунной эффекторной клетке, включают, не ограничиваясь перечисленными, аффинность связывания, поверхностную экспрессию на клетках, цитотоксичность, продуцирование цитокинов, клеточную пролиферацию, терминальную дифференцировку, истощение и биологическую активность *in vivo*. Согласно примеру вариантов реализации эффекторная клетка, экспрессирующая SIR1 (SEQ ID NO: 1200), содержащий нацеленный на CD19 домен на основе FMC63, отличается более высоким связыванием со слитым белком CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5 после 60-минутной инкубации при 4°C по сравнению с соответствующими эффекторными клетками, экспрессирующими SIR2 (SEQ ID NO: 1410) или SIR3 (SEQ ID NO: 4531), нацеленный на CD19, при исследовании в аналогичных условиях и когда оба типа SIR нацелены на геномный локус TRAC (константная цепь TCR-альфа), чтобы исключить любые вариации экспрессии из-за случайных сайтов интеграции разных конструкций SIR. Согласно некоторым вариантам реализации связывание целевого антигена эффекторной клеткой, экспрессирующей SIR одного типа (*например* SIR1) после 60-минутной инкубации при 4°C, по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50% или 100% выше связывания целевого антигена эффекторной клеткой, экспрессирующей SIR другого типа (*например*, SIR2), содержащего тот же связывающий домен, при исследовании в аналогичных условиях и когда оба типа SIR нацелены на геномный локус TRAC (константная цепь TCR-альфа). Согласно некоторым

вариантам реализации связывание целевого антигена эффекторными клетками, экспрессирующими SIR разных типов (*например* SIR1, SIR2, SIR3 и т.д.), содержащие один и тот же связывающий домен, после 60-минутной инкубации при 4°C варьирует более чем в 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз или 100 раз при исследовании в аналогичных условиях и когда оба типа SIR нацелены на геномный локус TRAC (константная цепь TCR-альфа). Техники нацеливания геномной инсерции в специфический геномный локус известны в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации связывание целевого антигена эффекторными клетками, экспрессирующими SIR разных типов (*например* SIR1, SIR2, SIR3 и т.д.), содержащие один и тот же связывающий домен после 60-минутной инкубации при 4°C варьирует более чем в 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз или 100 раз при исследовании в аналогичных условиях и когда оба типа SIR нацелены на геномный локус TRAC (константная цепь TCR-альфа). Согласно некоторым вариантам реализации стандартное отклонение связывания целевого антигена эффекторных клеток, экспрессирующих SIR разных типов (*например* SIR1, SIR2, SIR3 и т.д.), содержащие один и тот же связывающий домен, после 60-минутной инкубации при 4°C отличается более чем в 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз или 100 раз от стандартного отклонения связывания целевого антигена независимо выделенными популяциями эффекторных клеток, экспрессирующими соответствующий cTCR, при исследовании в аналогичных условиях и когда разные типы SIR и cTCR нацелены на локус TRAC. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения стандартное отклонение цитотоксичности эффекторных клеток, экспрессирующих SIR разных типов (*например* SIR1, SIR2, SIR3 и т.д.), содержащие один и тот же связывающий домен, после 4 часов инкубации при 37°C с целевыми клетками отличается более чем в 2 раза, 5 раз, 10 раз, 20 раз, 50 раз или 100 раз от стандартного отклонения цитотоксичности независимо выделенных популяций эффекторных клеток, экспрессирующих соответствующий cTCR, если каждый из типов SIR и cTCR инсертирован в локус TRAC. Стандартное отклонение представляет собой квадратный корень дисперсии и

может быть измерено с применением способов, известных в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-Т-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная SIR-экспрессирующая эффекторная клетка представляет собой SIR-экспрессирующую Т-клетку Jurkat.

[00300] Согласно любым или некоторым таким вариантам реализации настоящего изобретения SIR содержит константные цепи дикого типа и варианты константных цепей TCRa (*например*, SEQ ID NO: 732-740) и TCRb (*например*, SEQ ID NO: 747-762), кодируемые кодон-оптимизированными для человека полинуклеотидами, тогда как соответствующий cTCR содержит константные цепи TCRa (SEQ ID NO: 730-731) и TCRb (SEQ ID NO: 744-746) дикого типа, кодируемые соответствующими им последовательностями полинуклеотидов дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации SIR также содержит необязательные линкеры, соединяющие один или более антигенсвязывающих доменов с константными цепями TCRa и TCRb. Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит константные цепи дикого типа и варианты константных цепей пре-TCRa (*например*, SEQ ID NO: 767-768) и TCRb (*например*, SEQ ID NO: 747-762), кодируемые кодон-оптимизированными для человека полинуклеотидами, тогда как соответствующий cTCR содержит константные цепи TCRa и TCRb дикого типа, кодируемые соответствующими им последовательностями полинуклеотидов дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации SIR также содержит необязательные линкеры, соединяющие один или более антигенсвязывающих доменов с цепями пре-TCRa и TCRb. Согласно любым или некоторым таким вариантам реализации настоящего изобретения SIR содержит константные цепи дикого типа и варианты константных цепей TCRg (*например*, SEQ ID NO: 770) и TCRd (*например*, SEQ ID NO: 772), кодируемые кодон-оптимизированными для человека полинуклеотидами, тогда как соответствующий cTCR содержит константные цепи дикого типа TCRg (SEQ ID NO: 769) и TCRd (SEQ ID NO: 771), кодируемые соответствующими им последовательностями полинуклеотидов дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации указанный SIR также содержит

необязательные линкеры, соединяющие один или более антигенсвязывающих доменов с константными цепями TCRa и TCRb. Согласно некоторым вариантам реализации указанный SIR содержит константные цепи дикого типа и варианты константных цепей hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP (SEQ ID NO: 10444-10452) и hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2 (SEQ ID NO: 10464-10471), тогда как соответствующий cTCR содержит константные цепи дикого типа TCRa и TCRb, кодируемые соответствующими им последовательностями полинуклеотидов дикого типа. Согласно некоторым вариантам реализации указанный SIR также содержит необязательные линкеры, соединяющие один или более антигенсвязывающих доменов с константными цепями hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP (SEQ ID NO: 10444-10452) и hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2 (SEQ ID NO: 10464-10471). CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5. Согласно определенному варианту реализации антигенсвязывающий домен отличается константой диссоциации (K_D, отражающей аффинность связывания) от приблизительно 10^{-4} М до 10^{-8} М. Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен связывается с одним или более из антигенов, описанных выше. Согласно определенному варианту реализации антигенсвязывающий домен имеет K_D в отношении целевого антигена от приблизительно 10^{-4} М до 10^{-8} М, *например,* от приблизительно 10^{-5} М до 10^{-7} М, *например,* от приблизительно10^{-5} М до 10^{-6} М. Согласно одному варианту реализации аффинность связывания антигенсвязывающего домена по меньшей мере в пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньше аффинности референсного антитела. Согласно одному варианту реализации указанный аффинность связывания кодируемого антигенсвязывающего домена по меньшей мере в 5 раз меньше аффинности референсного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации референсное антитело представляет собой антитело, из которого происходит указанный антигенсвязывающий домен.

[00301] Согласно некоторым вариантам реализации связывание антигенсвязывающего домена указанной первой цепи двуцепочечного SIR с когнатным антигеном при присутствии на поверхности клетки по существу не снижается в присутствии указанной второй цепи SIR или в присутствии CAR. Согласно некоторым вариантам реализации

связывание антигенсвязывающего домена указанной первой цепи SIR с когнатным антигеном в присутствии указанной второй цепи SIR (или CAR) составляет 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% от связывания антигенсвязывающего домена указанной первой цепи SIR с когнатным антигеном в отсутствие указанной второй цепи SIR (или CAR) к когнатному антигену. Например, если клетка экспрессирует двуцепочечный SIR, где первая цепь содержит scFV, нацеленный на CD19, соединенный с TCRα, а вторая цепь содержит фрагмент vHH верблюдовых, нацеленный на CD123, соединенный с TCRβ2, связывание антигенсвязывающего домена указанной первой цепи SIR с когнатным антигеном (*т.е.* CD19) в присутствии указанной второй цепи SIR составляет 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% от связывания антигенсвязывающего домена указанной первой цепи SIR с когнатным антигеном (*т.е.* CD19) в отсутствие указанной второй цепи SIR к когнатному антигену (*т.е.* CD123). Согласно другому примеру, если клетка экспрессирует двуцепочечный SIR, где первая цепь содержит фрагмент vL антитела FMC63, нацеленный на CD19, соединенный с TCRα, а вторая цепь содержит фрагмент vH антитела FMC63, нацеленный на CD19 соединенный с TCRβ2, наряду с CAR, содержащим фрагмент vHH, нацеленный на CD123, то связывание антигенсвязывающего домена указанных первой и второй цепей двуцепочечного SIR с когнатным антигеном (*т.е.* CD19) в присутствии указанного CAR составляет 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% от связывания антигенсвязывающего домена указанных первый и второй цепей двойной цепи SIR с когнатным антигеном (*т.е.* CD19) в отсутствие указанного CAR к когнатному антигену (*т.е.* CD123).

[00302] Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающие домены указанной первой цепи и указанной второй цепи двуцепочечного SIR при присутствии на поверхности клетки связываются между собой слабее, чем в том случае, когда они оба представляли бы собой антигенсвязывающие домены scFv. Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающие домены указанной первой цепи и указанной второй цепи двуцепочечного SIR связываются между собой на 5%, 10%, 20%, 30%,

40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 99% слабее, чем в том случае, когда они оба представляли бы собой антигенсвязывающие домены scFv.

[00303] Функциональные полипептидные единицы SIR, описанные в настоящем документе, могут кодировать единственную полинуклеотидную цепь и быть синтезированы в виде единственной полипептидной цепи, которую затем расщепляют на разные полипептиды. Полипептиды SIR могут быть изначально синтезированы с одной или более лидерными последовательностями (также известными как сигнальный пептид), которые затем удаляют из зрелых полипептидов. Согласно предпочтительному варианту реализации каждую функциональную полипептидную единицу (*т.е.* антигенсвязывающий домен, соединенный внутри рамки с константной цепью Т-клеточного рецептора плюс фурин-SGSG-расщепляемый линкер, или константная цепь Т-клеточного рецептора плюс фурин-SGSG-расщепляемый линкер) полипептидов SIR предваряет лидерная последовательность, которая направляет функциональную полипептидную единицу SIR к поверхности клеток как трансмембранный белок I типа. Согласно предпочтительному варианту реализации антигенсвязывающий домен SIR обращен во внеклеточную среду. Согласно некоторым вариантам реализации лидерная последовательность полипептидов SIR содержит последовательность из SEQ ID NO: 2300 - SEQ ID NO: 2302.

[00304] Согласно некоторым вариантам реализации две константные цепи Т-клеточного рецептора из SIR могут относиться к одному и тому же типу (*т.е.* TCRa и TCRa; TCRb и TCRb; пре-TCRa и пре-TCRa; TCR-гамма и TCR-гамма; и TCR-дельта и TCR-дельта). Некоторые примеры SIR с двумя константными цепями TCR одного и того же типа представлены клоном с ID: 021116-E08 (SEQ ID NO: 905), клоном с ID: 012216-P08 (SEQ ID NO: 906), клоном с ID NO: 012216-Q05 (SEQ ID NO: 907), клоном с ID NO: 012216-R04 (SEQ ID NO: 908) и клоном с ID NO: 012216-S02 (SEQ ID NO: 909). Согласно предпочтительному варианту реализации указанные две константные цепи Т-клеточного рецептора из SIR относятся к разным типам (*например,* TCRa и TCRb; пре-TCRa и TCRb; TCR-гамма и TCR-дельта *и т.п.)*. Пример SIR с двумя константными цепями TCR разных типов

представлен клоном с ID: 102615-C08, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого приведены в SEQ ID NO: 1200 и SEQ ID NO: 3435, соответственно.

[00305] Согласно некоторым вариантам реализации полипептиды SIR содержат единственную константную цепь Т-клеточного рецептора, содержащую любые цепи или происходящую из любых цепей из TCRa, TCRb, пре-TCRa, TCR-гамма или TCR-дельта, происходящих от человека, мыши или собачьих. Пример SIR с единственной константной цепью TCR представлен клоном с ID: 051216-F04, последовательность аминокислот которого приведена в SEQ ID NO: 3258.

[00306] Согласно некоторым вариантам реализации полипептиды SIR согласно настоящему описанию кодируют две константных цепи Т-клеточного рецептора, содержащую любые цепи или происходящую из любых цепей из TCRa, TCRb, пре-TCRa, TCR-гамма или TCR-дельта, происходящих от человека, мыши или собачьих. Пример SIR с двумя константными цепями TCR представлен клоном с ID: 102615-C08, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого приведены в SEQ ID NO: 1200 и SEQ ID NO: 3435, соответственно.

[00307] Согласно некоторым вариантам реализации две константные цепи Т-клеточного рецептора из полипептидов SIR относятся к одному и тому же типу (*т.е.* TCRa и TCRa; TCRb и TCRb; пре-TCRa и пре-TCRa; TCR-гамма и TCR-гамма; и TCR-дельта и TCR-дельта). Пример SIR с двумя константными цепями TCR одного и того же типа представлен клоном с ID: 021116-E08, последовательность аминокислот которого приведена в SEQ ID NO: 3140. Согласно предпочтительному варианту реализации две константные цепи Т-клеточного рецептора из полипептидов SIR относятся к разным типам (*например* TCRa и TCRb; пре-TCRa и TCRb; TCR-гамма и TCR-дельта, *и т.п.)*. Пример SIR с двумя константными цепями TCR разных типов представлен клоном с ID: 102615-C08, последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот которого приведены в SEQ ID NO: 1200 и SEQ ID NO: 3435, соответственно.

[00308] Согласно некоторым вариантам реализации ни одна из двух константных цепей Т-клеточного рецептора из полипептидов

SIR не относится к TCRa дикого типа, или TCRb дикого типа, или TCRg дикого типа, или TCRd дикого типа, или пре-TCRa дикого типа.

[00309] В таблицах ниже обобщены целевые антигены, ID клонов, SEQ ID (ДНК), SEQ ID (белки) и названия нескольких примеров SIR, описанных в настоящем документе. Указанные конструкции получали, в общем, путем комбинирования антигенсвязывающих фрагментов, описанных в **таблицах 5-6**, с примерами вариантов константных цепей TCR, описанных в настоящем документе (в том числе вариантами, приведенными в **таблицах 1-3**). Указанные SIR разделены на разные типы (*например,* SIR1-SIR18) на основании их остовов; *т.е.* типа присутствующей в них константной цепи TCR. Однако следует понимать, что SIR имеют модульный дизайн и объем настоящего изобретения не ограничен SIR, описанными в приведенной ниже таблице, и что могут быть получены другие SIR путем перехода на другие модули. Соответственно, антигенсвязывающие домены могут быть скомбинированы с другими вариантами константных цепей TCR, которые, однако, не включены в SIR, описанные в приведенной ниже **таблице 7**. SIR могут быть также разработаны с использованием антигенсвязывающих доменов, не перечисленных в **таблицах 5-6**. Также в SIR могут быть добавлены, или заменены, или удалены другие терапевтические и вспомогательные модули. Соответственно, хотя в таблицах ниже представлен ряд SIR с геном устойчивости к антибиотикам (*например,* PAC), указанный модуль может быть удален. Наряду с SIR согласно настоящему изобретению в **таблице 7** также описан ряд химерных антигенных рецепторов (CAR), содержащих первичный сигнальный домен CD3z и костимулирующий домен 41BB. Следует понимать, что аналогичные CAR могут быть получены с применением других первичных и костимулирующих доменов (*например,* из CD28). Указанные CAR могут быть экспрессированы в комбинации с SIR, описанными в настоящем документе.

[00310] В **таблицах 7A-C** типа SIR относится к остову конструкций, перечисленных в «Примерах SIR»; все последовательности содержат один и тот же «остов», но разные антигенсвязывающие домены. С помощью **таблиц 7A-C** можно

определить SEQ ID NO ДНК и белков конструкции, содержащей конкретный связывающий домен и принадлежащей к конкретному типу SIR, cTCR или CAR. Соответственно, SEQ ID NO: 1200 содержит связывающий домен FMC63, тогда как SEQ ID NO: 1201 содержит тот же остов SIR, но антигенсвязывающий домен huFMC63. Целевые антигены, SEQ ID NO ДНК и белков и названия, в том числе для связывающего домена, нескольких примеров конструкций типа SIR1 перечислены в **таблице 7D.** Порядок в SEQ ID NO ДНК и белков разных связывающих доменов на остовах SIR2-9 и cTCR относительно SEQ ID NO ДНК и белков типа SIR1 представлен в **таблице 7A-B.** Соответственно, с помощью **таблиц 7A** и **7D**, могут быть определены SEQ ID NO ДНК и белков любого антигенсвязывающего домена на остовах типов SIR1 - SIR6 и cTCR. Аналогичным образом, с помощью **таблиц 7B** и **7D** могут быть определены SEQ ID NO ДНК и белков любого антигенсвязывающего домена на остовах типов SIR7-SIR9. Целевые антигены, SEQ ID NO ДНК и белков и названия, в том числе для связывающих доменов, нескольких примеров конструкций типа SIR10 перечислены в **таблице 7E.** Порядок в SEQ ID NO ДНК и белков разных связывающих доменов на остовах SIR10-18 и CAR относительно SEQ ID NO ДНК и белков типа SIR10 представлен в **таблице 7C.** Соответственно, с помощью **таблиц 7E** и **7C** могут быть определены SEQ ID NO ДНК и белков любого антигенсвязывающего домена на остове типов SIR10 - SIR18 и CAR. Как вариант, последовательность SIR, содержащая конкретный антигенсвязывающий домен, согласно настоящему изобретению может быть определена путем поиска гомологичных последовательностей в перечне последовательностей, прилагаемом в настоящему описанию. Наконец, поскольку SIR имеют модульный дизайн, последовательность ДНК и аминокислот SIR, содержащая конкретный модуль, может быть получена путем простой замены модуля или модулей в типах SIR1 и SIR 10 на новый модуль.

[00311] Таблица 7A - Указатель для идентификации последовательностей SIR1-SIR6 и cTCR, при референсном SIR1

ТИП SIR	**Примеры SIR**	**SEQ ID (ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**

SIR1	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	1200-1399	11227-11335	3435-3634	13184-13292
SIR2	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC	1410-1609	11344-11452	3645-3844	13301-13409
SIR3	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC	4531-4730	11814-11922	6044-6243	13771-13879
SIR4	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC	4741-4940	11933-12041	6254-6453	13890-13998
SIR5	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC	4951-5150	15786-15894	6464-6663	16013-16121
SIR6	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC	5375-5574	16240-16348	6884-7083	16467-16575
cTCR/SIR	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC	18280-18479	18480-18588	18590-18789	18790-18898

[00312] Таблица 7B - Указатель для идентификации последовательности SIR1 и типов SIR7-9, с SIR1 в качестве референсного SIR.

ТИП SIR	**Примеры SIR**	**SEQ ID (ДНК)**			**SEQ ID (Белок)**		
SIR1	**CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC**	**1200-1208**	**1210-1397**	**11227-11335**	**3435-3443**	**3445-3632**	**13184-13292**
SIR7	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-Xba-PAC	10596-10604	10605-10792	10797-10905	12553-12561	12562-12749	12754-12862
SIR8	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-	18936-18944	18945-19132	19137-19245	19248-19256	19257-19444	19449-19557

	[hTCRb-KACIAH]						
SIR9	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRaECD-Kpn-CD3zECDTMCP-opt2]	10908-10916	10917-11104	11109-11217	12865-12873	12874-13061	13066-13174

[00313] Таблица 7C - Указатель для идентификации последовательностей типов SIR10-SIR18 и CAR, с SIR10 в качестве референсного SIR.

ТИП SIR	**Примеры SIR**	**SEQ ID (ДНК)**		**SEQ ID (Белок)**	
SIR10	**CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC**	**1620-1816**	**11454-11569**	**3855-4051**	**13411-13526**
SIR11	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC	1835-2031	11571-11686	4069-4265	13528-13643
SIR12	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC	2050-2246	11688-11692, 11695, 11694, 11697-11805	4284-4480	13645-13649, 13652, 13651, 13654-13762
SIR13	CD8SP-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC	5161-5357	15896-16011	6674-6870	16123-16238
SIR14	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC	5585-5781	16350-16465	7094-7290	16577-16692
SIR15	CD8SP-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-PAC	5799-5995	17864-17979	7304-7500	17981-18096
SIR16	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC	7519-7715	16694-16809	8161-8357	16928-17043
SIR17	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-PAC	7733-7929	16811-16926	8375-8571	17045-17160

SIR18	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC	7947-8143		8589-8785	
CAR	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-CD8TM-BBz	9659-9855	17630-17745	9873-10069	17747-17862

[00314] Таблица 7D - SIR, нацеленные на разные антигены на основе типа SIR1

МИШЕНЬ	ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
CD19	102615-C08 и 010616-C01	1200	3435	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	072516-B05	1201	3436	CD8SP-huFMC63-11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huFMC63-11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	041216 I04	1202	3437	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	042516 B03	1203	3438	CD8SP2-CD19MM-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1204	3439	CD8SP-CD19-4G7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-4G7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1205	3440	CD8SP-HIV-1-N6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-N6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	102616-D06	1206	3441	CD8SP-Alk-48-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Alk-48-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	051816-Z01	1207	3442	CD8SP-Alk-58-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Alk-58-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Амилоид	102116-A05	1208	3443	SP-Амилоид-158-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Амилоид-158-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Биотин		1209	3444	CD8SP-dc-Авидин-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-dc-Авидин-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD45		1210	3445	CD8SP-BC8-CD45-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BC8-CD45-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102015-K02	1211	3446	CD8SP-BCMA-J6M0-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-J6M0-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	011116-A07	1212	3447	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	101416-A05	1213	3448	CD8SP-BCMA-ET-40-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-40-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	103116-H02	1214	3449	CD8SP-BCMA-ET-54-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-54-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CCR4	091616-Z01	1215	3450	CD8SP-CCR4-humAb1567-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CCR4-humAb1567-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
оболочка ВИЧ-1		1216	3451	CD8SP-CD4-ECD-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DC-SIGN-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	032416-A05	1217	3452	CD8SP-CD5-9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD5-9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5		1218	3453	CD8SP-CD5-18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD5-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc	091616-A01	1219	3454	CD8SP-V5-CD16A-V158-ECD-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1220	3455	CD8SP-V5-CD16A-V158-ECD-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-SP-CD123-1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	100615-D05	1221	3456	CD8SP-CD20-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		1222	3457	CD8SP-CD20-GA101-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-GA101-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041216 P04	1223	3458	CD8SP-CD22-h10F4v2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-h10F4v2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	050516-V06	1224	3459	CD8SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-

				vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	102715-E07	1225	3460	CD8SP-CD22-m971-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m971-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	121815-H03	1226	3461	CD8SP-CD30-5F11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-5F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	063016-K02	1227	3462	CD8SP-CD30-Ac10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD32	101916-O03	1228	3463	CD8SP-CD32-Med9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD32-Med9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	052416-K05	1229	3464	CD8SP-CD33-AF5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-AF5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	011116-C06	1230	3465	CD8SP-CD33-huMyc9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD34		1231	3466	CD8SP-CD34-hu4C7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD34-hu4C7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD44v6		1232	3467	CD8SP-CD44v6-Biwa8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD44v6-Biwa8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD70		1233	3468	CD8SP-CD70-h1F6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD70-h1F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b	041216 K02	1234	3469	CD8SP-CD79b-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD79b-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	100615-A02	1235	3470	CD8SP-CD123-CSL362-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL362-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD138	100815-A05	1236	3471	CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179b	063016-Y06	1237	3472	CD8SP-CD179b-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD179b-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD276	050516-Q06	1238	3473	CD8SP-CD276-17-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD276-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
CD324	071516-L04	1239	3474	CD8SP-CD324-SC10-6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD324-SC10-6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324	071516-F03	1240	3475	CD8SP-CD324-hSC10-17-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD324-hSC10-17-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6	063016-T05	1241	3476	CD8SP-CDH6-NOV710-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV710-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6	062816-U01	1242	3477	CD8SP-CDH6-NOV712-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV712-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH17	062816-X02	1243	3478	CD8SP-CDH17-PTA001A4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH17-PTA001A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19	101216-B04	1244	3479	CD8SP-CDH19-16A4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH19-16A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР	071516-H04	1245	3480	CD8SP-Цетуксимаб-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Цетуксимаб-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	050516-S08	1246	3481	CD8SP-CLEC5A-8H8F5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLEC5A-8H8F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	050516-U06	1247	3482	CD8SP-CLEC5A-3E12A2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLEC5A-3E12A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GR/LHR	090116-H03	1248	3483	SP-CGHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		1249	3484	CD8SP-CLL1-M26-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M26-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	021216-I03	1250	3485	CD8SP-CLL1-M32-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CMVpp65	121815-I03	1251	3486	CD8SP-CMVpp65-F5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CMVpp65-F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		1252	3487	CD8SP-CS1-huLuc63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-

				F-F2A-PAC
CS1	092916-E07	1253	3488	CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012716-A02	1254	3489	CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA		1255	3490	CD8SP-CSF2RA-Ab6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CSF2RA-Ab6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	051816-C01	1256	3491	CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	111215-K06	1257	3492	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 и Ig Fc		1258	3493	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP1-CD16A-V158-ECD-v1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 и Ig Fc	042516 F05	1259	3494	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123 и MPL		1260	3495	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-161-HL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD123	102615-B05 и 012216-V07	1261	3496	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD123		1262	3497	CD8SP-CXCR4-2-VHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-2-VHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3	071516-N04	1263	3498	CD8SP-DLL3-hSC16-13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DLL3-hSC16-13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3	072116-C01	1264	3499	CD8SP-DLL3-hSC16-56-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DLL3-hSC16-56-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBNA3c	020416-S01	1265	3500	CD8SP-EBNA3c-315-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EBNA3c-315-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Гликопро		1266	3501	CD8SP-EBV-gp350-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-

теин вируса Эпштейна -Барр (EBV-gp350)				P2A-SP-EBV-gp350-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР	032516-J08 и 042516 G01	1267	3502	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР		1268	3503	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CEA5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	100615-C06	1269	3504	CD8SP-EGFRvIII-139-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EGFRvIII-139-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	101415-C03	1270	3505	CD8SP-EGFRvIII-2173-vH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EGFRvIII-2173-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1	121815-B07	1271	3506	CD8SP-Epcam1-MM1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1	121815-C05	1272	3507	CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3	050316-C01	1273	3508	CD8SP-FLT3-NC7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	050516-P08	1274	3509	CD8SP-FITC-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ГА вируса гриппа А	101016-B06	1275	3510	CD8SP-FLU-MEDI-8852-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLU-MEDI-8852-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
фолатный рецептор а (FR1)	102915-P07	1276	3511	CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FSHR	090116-E05	1277	3512	CD8SP-FSHb-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2	111615-W05	1278	3513	CD8SP-GD2-hu14-18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD2-hu14-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

GD2	011416-E08	1279	3514	CD8SP-GD2-hu3F8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD2-hu3F8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD3	050516-O06	1280	3515	CD8SP-GD3-KM-641-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD3-KM-641-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4	062816-V02	1281	3516	CD8SP-GFR-альфа-4-P4-6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GFR-альфа-4-P4-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4	062816-W05	1282	3517	CD8SP-GFRa4-P4-10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GFRa4-P4-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фукозил-GM1	101216-Y07	1283	3518	CD8SP-GM1-5B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GM1-5B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фукозил-GM1	101916-K03	1284	3519	CD8SP-GM1-7E5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GM1-7E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	100616-C03	1285	3520	CD8SP-GPRC5D-ET150-5-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-5-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	102016-C04	1286	3521	CD8SP-GPRC5D-ET150-18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100		1287	3522	CD8SP-gp100-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gp100-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100		1288	3523	CD8SP-gp100-G2D12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gp100-G2D12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPC3	103116-A04	1289	3524	CD8SP-GPC3-4E5-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPC3-4E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpNMB		1290	3525	CD8SP-gpNMB-115-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-gpNMB-115-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GRP78		1291	3526	CD8SP-GRP78-GC18-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GRP78-GC18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1292	3527	CD8SP-Her2-1-Дарпин-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-2-Дарпин-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1293	3528	CD8SP-Her2-5F7-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-

				P2A-SP-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	050516-W01	1294	3529	CD8SP-Her2-Hu4D5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-Hu4D5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2 и Her3		1295	3530	CD8SP-Her3-17B05So-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Белок Gag ВИЧ-1 (HIV-1-gag)		1296	3531	CD8SP-HIV-1-E5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1	091616-Y01	1297	3532	CD8SP-HIV-1-3BNC117-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-3BNC117-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1298	3533	CD8SP-HIV-1-PGT-128-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1299	3534	CD8SP-HIV-1-VR-C01-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-VR-C01-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1	091616-X01	1300	3535	CD8SP-HIV-1-X5-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-X5-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HMW-MAA	051816-B07	1301	3536	CD8SP-HMW-MAA-hIND-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HMW-MAA-hIND-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1302	3537	CD8SP-HTLV-TAX-T3F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TAX-T3F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1303	3538	CD8SP-HTLV-TAX-T3E3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TAX-T3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL11Ra	050516-R06	1304	3539	CD8SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL6Ra и CD19		1305	3540	IgHSP-IL6R-304-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFV-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	051816-Y03	1306	3541	CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

IL13Ra2	050516-T06	1307	3542	CD8SP-IL13Ra2-Hu108-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-Hu108-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
KSHV-K8.1	110615-G08	1308	3543	CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	101216-X03	1309	3544	CD8SP-LAMP1-humab1-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LAMP1-humab1-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	051816-D07	1310	3545	CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LewisY		1311	3546	CD8SP-LewisY-huS193-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LewisY-huS193-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
L1CAM	010716-G03	1312	3547	CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	090116-G01	1313	3548	SP-LHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym1	021216-H02	1314	3549	CD8SP-Lym1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym2	100615-B07	1315	3550	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b		1316	3551	CD8SP-huMA79bv28-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1		1317	3552	CD8SP-MART1-CAG10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MART1-CAG10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1		1318	3553	CD8SP-MART1-CLA12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MART1-CLA12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин	042516E05	1319	3554	CD8SP-Мезотелин-m912-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-m912-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet и Her3		1320	3555	CD8SP-cMET-171-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Her3-21F06-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1321	3556	CD8SP-MPL-175-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-175-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

MPL		1322	3557	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1323	3558	CD8SP2-MPL-111-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-111-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1324	3559	CD8SP-MPL-178-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-178-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1325	3560	CD8SP-MPL-AB317-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AB317-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1326	3561	CD8SP-MPL-12E10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-12E10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1327	3562	CD8SP-MPL-huVB22Bw5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-huVB22Bw5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1		1328	3563	CD8SP-Muc1-D6-M3B8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Muc1-D6-M3B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1		1329	3564	CD8SP-MUC1-D6-M3A1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MUC1-D6-M3A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc16	121815-A02	1330	3565	CD8SP-Muc16-4H11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Muc16-4H11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР	072116-A04	1331	3566	CD8SP-Нимотузумаб-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Нимотузумаб-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Лиганд NKG2D		1332	3567	CD8SP-NKG2D-(G4SG4D)-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NKG2D-(G4SG4D)-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NKG2D		1333	3568	CD8SP-NKG2D-MS-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NKG2D-MS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NYBR1		1334	3569	CD8SP-NYBR1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYBR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		1335	3570	CD8SP-NYESO-T1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYESO-T1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		1336	3571	CD8SP-NYESO-T1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-

				P2A-SP-NYESO-T2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PD1 лиганд (*например*, PDL1)		1337	3572	SP-PD1-ECD-V5-[hTCRb-KACIAH]-P2A-SP-PD1-opt-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	101916-M03	1338	3573	CD8SP-PDL1-атезолизумаб-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-атезолизумаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	101916-N07	1339	3574	CD8SP-PDL1-SP142-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-SP142-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	102116-L01	1340	3575	CD8SP-PDL1-10A5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PDL1-10A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АПСК		1341	3576	CD8SP-PSCA-Ha14-121-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSCA-Ha14-121-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АПСК		1342	3577	CD8SP-PSCA-Ha14-117-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PSCA-Ha14-117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PR1	012216-A06	1343	3578	CD8SP-PR1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА	011416-D01	1344	3579	CD8SP-ПСМА-006-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ПСМА-006-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА	011216-A04	1345	3580	CD8SP-ПСМА-J591-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ПСМА-J591-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	071516-I03	1346	3581	CD8SP-PTK7-hSC6-23-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-hSC6-23-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	071516-G03	1347	3582	CD8SP-PTK7-SC6-10-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-SC6-10-2-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	100615-E04	1348	3583	CD8SP-ROR1-4A5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-4A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	012216-G07	1349	3584	CD8SP-ROR1-4C10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-4C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		1350	3585	CD8SP-SD1-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SD2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1351	3586	CD8SP-SLea-7E3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-

				P2A-SP-SLea-7E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1352	3587	CD8SP-SLea-5B1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SLea-5B1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SSEA4		1353	3588	CD8SP-SSEA4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-SSEA4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозина за	021716-C04	1354	3589	CD8SP-TA2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TA2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	051716 C04	1355	3590	CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	051916-A08	1356	3591	CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	051716 D06	1357	3592	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2		1358	3593	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRgd		1359	3594	CD8SP-TCRgd-G5-4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TCRgd-G5-4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT		1360	3595	CD8SP-TERT-4A9-T540-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TERT-4A9-T540-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT		1361	3596	CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TERT-3G3-T865-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TGFBR2	063016-Z04	1362	3597	CD8SP-TGFBR2-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TGFBR2-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1363	3598	CD8SP-TIM1-HVCR1-270-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TIM1-HVCR1-270-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1364	3599	CD8SP-TIM1-HVCR1-ARD5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TIM1-HVCR1-ARD5vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TnAg	103116-E04	1365	3600	CD8SP-TnAg-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnAg-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1		1366	3601	CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-V5-

				[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2	062816-S01	1367	3602	CD8SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2	062816-R05	1368	3603	CD8SP-TROP2-h7E6-SVG-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TROP2-h7E6-SVG-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	090116-E02	1369	3604	SP-TSHb-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	071516-M03	1370	3605	CD8SP-TSHR-K1-70-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-K1-70-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	051816-A07	1371	3606	CD8SP-TSHR-KB1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-KB1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR		1372	3607	CD8SP-TSHR-5C9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHR-5C9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSLPR	010716-H05	1373	3608	CD8SP-TSLPR-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа (Tyros)		1374	3609	CD8SP-Tyros-B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tyros-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа		1375	3610	CD8SP-Tyros-MC1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tyros-MC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа		1376	3611	CD8SP-Тирозиназа-B2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Тирозиназа-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
VEGFR3		1377	3612	CD8SP-VEGFR3-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-VEGFR3-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	042516-C03	1378	3613	CD8SP-WT1-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	042516-D03	1379	3614	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

WT1	071516-J04	1380	3615	CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	071516-K04	1381	3616	CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab15-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	121516-I05	1382	3617	CD8SP-CD123-1172-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1172-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19	092916-A05	1383	3618	CD8SP-CDH19-4B10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH19-4B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фолатный рецептор бета		121516-H04	3619	CD8SP-ФР-бета-m923-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ФР-бета-m923-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	121516-M08	1385	3620	CD8SP-LHR-8B7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHR-8B7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	121516-L06	1386	3621	CD8SP-LHR-5F4-21-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHR-5F4-21-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4	121516-O07	1387	3622	CD8SP-B7H4-hu22C10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-B7H4-hu22C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4	121516-N07	1388	3623	CD8SP-B7H4-hu1D11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-B7H4-hu1D11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IgE	121516-P03	1389	3624	CD8SP-IgE-омализумаб-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IgE-омализумаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD23	011817-D05	1389	3625	CD8SP-CD23-p5E8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD23-p5E8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC		1389	3626	CD8SP-GCC-5F9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GCC-5F9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	011817-B07	1389	3627	CD8SP-GCC-Ab229-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GCC-Ab229-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD200R	111116-B07	11220	13177	CD8SP-CD200R-huDx182-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD200R-huDx182-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

АФП/MHC класс I	020217-B05	11221	13178	CD8SP-AFP-61-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-61-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АФП/MHC класс I	020217-C08	11222	13179	CD8SP-AFP-76-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-76-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АФП/MHC класс I	020717-R04	11223	13180	CD8SP-AFP-79-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-AFP-79-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	030817-C02	11224	13181	CD8SP-BCMA-ET-03-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-ET-03-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	030817-A05	11225	13182	CD8SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	030817-B04	11226	13183	CD8SP-BCMA-huC13-F12-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC13-F12-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11227	13184	CD8SP-CD123-DART-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-DART-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11228	13185	CD8SP-CD123-DART-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-DART-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11229	13186	CD8SP-CD123-13RB18-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-13RB18-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11230	13187	CD8SP-CD123-hu3E3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-hu3E3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11231	13188	CD8SP-CD123-9F6-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-9F6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11232	13189	CD8SP-CD123-I3RB2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-I3RB2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11233	13190	CD8SP-CD123-1176-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1176-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11234	13191	CD8SP-CD123-8B11-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-8B11-vH-Myc4-[hTCRa-

				CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11235	13192	CD8SP-CD123-2B8-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-2B8-vH-K-Coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11236	13193	CD8SP-CD123-9D7-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-9D7-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11237	13194	CD8SP-CD123-3B10-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-3B10-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	011817-E01	11238	13195	CD8SP-CD19-MEDI-3649-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MEDI-3649-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022817-J08	11239	13196	CD8SP-CD19-Medrex-24D1-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-Medrex-24D1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022817-L08	11240	13197	CD8SP-CD19-MOR0028-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MOR0028-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022817-M08	11241	13198	CD8SP-CD19-HD37-H2L1-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-HD37-H2L1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	020217-W01	11242	13199	CD8SP-CD19-huBly3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-huBly3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	020717-Q05	11243	13200	CD8SP-CD19-huSJ25C1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-huSJ25C1-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022817-K08	11244	13201	CD8SP-CD19-hB4-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hB4-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	030817-V07	11245	13202	CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hu-mROO5-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11246	13203	CD8SP-CD19-hA19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hA19-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11247	13204	CD8SP-CD20-Leu16-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-Leu16-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11248	13205	CD8SP-CD20-11B8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-11B8-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-

				F-F2A-PAC
CD20		11249	13206	CD8SP-CD20-2C6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2C6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-X05	11250	13207	CD8SP-CD20-2H7-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2H7-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11251	13208	CD8SP-CD20-hA20-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-hA20-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-W07	11252	13209	CD8SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	031417-L06	11253	13210	CD8SP-CD20-Ubli-v4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-Ubli-v4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030817-Y07	11254	13211	CD8SP-CD20-h1F5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-h1F5-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	022817-T04	11255	13212	CD8SP-CD20-7D8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-7D8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	030917-Z01	11256	13213	CD8SP-CD20-AME-33-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-AME-33-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11257	13214	CD8SP-CD33-Boehr2800308-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-Boehr2800308-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11258	13215	CD8SP-CD33-Him3-4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-Him3-4-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11259	13216	CD8SP-CD33-SGNh2H12-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-SGNh2H12-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11260	13217	CD8SP-CD33-15G15-33-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-15G15-33-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11261	13218	CD8SP-CD33-33H4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-33H4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11262	13219	CD8SP-CD33-33H4-2-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-33H4-2-vH-EAAAK-

				v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11263	13220	CD8SP-CD33-9C3-2-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-9C3-2-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD99		11264	13221	CD8SP-CD99-hu12E7-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD99-hu12E7-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11265	13222	CD8SP-CLL1-21C9-L2H3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-21C9-L2H3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11266	13223	CD8SP-CLL1-6E7L4H1e-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-6E7L4H1e-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11267	13224	CD8SP-CLL1-hu1075-v1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-hu1075-v1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11268	13225	CD8SP-CLL1-hu1075-v2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-hu1075-v2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		11269	13226	CD8SP-CS1-PDL241-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-PDL241-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	022817-N08	11270	13227	CD8SP-CS1-Hu27A-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Hu27A-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	022817-O05	11271	13228	CD8SP-CS1-ScHu34C3-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-ScHu34C3-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	020217-Y07	11272	13229	CD8SP-CS1-Hu27A-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Hu27A-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	042117-C01	11273	13230	CD8SP-CS1-Luc34-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-Luc34-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1		11274	13231	CD8SP-CS1-LucX2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CS1-LucX2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	020217-Z08	11275	13232	CD8SP-FITC-4M-53-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-4M-53-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	020217-A01	11276	13233	CD8SP-FITC-E2-vH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FITC-E2-vL-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
GPRC5D		11277	13234	CD8SP-GPRC5D-ET150-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D		11278	13235	CD8SP-GPRC5D-ET150-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HLA-A2		11279	13236	CD8SP-HLA-A2-3PB2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HLA-A2-3PB2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC класс I		11280	13237	CD8SP-HPV16-7-8-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HPV16-7-8-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I		11281	13238	CD8SP-HPV16-2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HPV16-2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тканевый фактор 1 (TF1)		11282	13239	CD8SP-TF1-98-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TF1-98-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1		11283	13240	CD8SP-Tn-Muc1-5E5-vH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Tn-Muc1-5E5-vL-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	040417-R02	11284	13241	CD8SP-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041117-S01	11285	13242	CD8SP-CD22-10-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-10-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042117-O01	11286	13243	CD8SP-CD22-31-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-31-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042517-Y05	11287	13244	CD8SP-CD22-53-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-53-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042517-B02	11288	13245	CD8SP-CD22-65-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-65-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Каппа - легкая цепь		11289	13246	CD8SP-Каппа-LC1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Каппа-LC1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	080217-L08	11290	13247	CD8SP-PTK7-7C8-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-7C8-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		11291	13248	CD8SP-PTK7-12C6a-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-PTK7-12C6a-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11292	13249	CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-[hTCRb-KACIAH]-

				F-P2A-SP-hCD19-EUK5-13-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC класса I		11293	13250	CD8SP-Ras-Ab2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Ras-Ab2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC класса I		11294	13251	CD8SP-Ras-Ab4-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Ras-Ab4-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2	091417-A02	11295	13252	CD8SP-CLD18A2-43A11-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLD18A2-43A11-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2		11296	13253	CD8SP-CLD18A2-175D10-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLD18A2-175D10-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD43	091417-B05	11297	13254	CD8SP-CD43-huJL-1-257-10-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD43-huJL-1-257-10-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD69L		11298	13255	CD8SP-CD69L-DREG200-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD69L-DREG200-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO		11299	13256	CD8SP-NYESO-35-15-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-NYESO-35-15-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-гликопротеин (MDR1)		11300	13257	CD8SP-Pgp-9F11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Pgp-9F11-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Streptag		11301	13258	CD8SP-Streptag-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Streptag-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	080317-G07	11302	13259	CD8SP-MPL-hu-161-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-161-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-гликопротеин (MDR1)		11303	13260	CD8SP-Pgp-MRK16-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Pgp-MRK16-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11304	13261	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11305	13262	CD8SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vL2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a		11306	13263	CD8SP-CD179a-2460-B04-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD179a-2460-B04-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a		11307	13264	CD8SP-CD179a-2462-E07-vL-[hTCRb-

				KACIAH]-F-P2A-SP-CD179a-2462-E07-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R		11308	13265	CD8SP-MPL-hu-175-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-175-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R		11309	13266	CD8SP-MPL-hu-111-2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MPL-hu-111-2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11310	13267	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	031417-A06	11311	13268	CD8SP-CD22-HA22-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-HA22-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
STEAP1		11312	13269	CD8SP-STEAP1-hu120-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-STEAP1-hu120-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Liv1		11313	13270	CD8SP-hLiv1-mAb2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hLiv1-mAb2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Нектин-4		11314	13271	CD8SP-hu-нектин4-mAb1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-нектин4-mAb1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Cripto		11315	13272	CD8SP-hu-Cripto-L1H2-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-Cripto-L1H2-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpA33		11316	13273	CD8SP-hu-gpA33-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-gpA33-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1		11317	13274	CD8SP-ROR1-DART4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-ROR1-DART4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11318	13275	CD8SP-FLT3-8B5-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-8B5-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11319	13276	CD8SP-FLT3-10E3-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-10E3-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11320	13277	CD8SP-BCMA-AJ-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-AJ-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11321	13278	CD8SP-BCMA-FS-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-

				SP-BCMA-FS-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11322	13279	CD8SP-BCMA-NM-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-NM-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11323	13280	CD8SP-BCMA-PC-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-PC-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11324	13281	CD8SP-BCMA-PP-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-PP-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11325	13282	CD8SP-BCMA-RD-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-RD-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11326	13283	CD8SP-BCMA-TS-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-TS-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11327	13284	CD8SP-BCMA-BB-CAR02-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-BB-CAR02-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11328	13285	CD8SP-CLL1-24C1-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-24C1-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11329	13286	CD8SP-CLL1-24C8-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-24C8-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		11330	13287	CD8SP-MSLN-7D9-v3-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MSLN-7D9-v3-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		11331	13288	CD8SP-MSLN-hu22A10-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-MSLN-hu22A10-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11332	13289	CD8SP-hu-Bu13-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-Bu13-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11333	13290	CD8SP-hu-BST1-A1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11334	13291	CD8SP-hu-BST1-A2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11335	13292	CD8SP-hu-BST1-A3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-BST1-A3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

[00315] Таблица 7E: SIR, нацеленные на разные антигены на остове типа SIR10

МИШЕНЬ	ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
CD19	082815-G07, 010616-Y05	1620	3855	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	091216-K03	1621	3856	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-huFMC63-11-vL-Gly-Ser-линкер-huFMC63-11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	082815-E05, 010616-W07	1622	3857	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	082815-F06, 031616-A05	1623	3858	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-2-CD19MM-vL-Gly-Ser-линкер-CD19MM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1624	3859	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-4G7-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-4G7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1625	3860	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-N6-vL-Gly-Ser-линкер-HIV-1-N6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ALK	042916-C05	1626	3861	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Alk-48-vL-Gly-Ser-линкер-Alk-48-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

ALK	042916-D02	1627	3862	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Alk-58-vL-Gly-Ser-линкер-Alk-58-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Амилоид	102116-G03	1628	3863	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Амилоид-158-vL-Gly-Ser-линкер-Амилоид-158-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Биотин		1629	3864	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-dc-Авидин-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD45		1630	3865	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BC8-CD45-vL-Gly-Ser-линкер-BC8-CD45-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		1631	3866	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-J6M0-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-J6M0-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		1632	3867	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102116-C06	1633	3868	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-40-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-ET-40-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	102116-D01	1634	3869	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-54-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-

				ET-54-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CCR4		1635	3870	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CCR4-humAb1567-vL-Gly-Ser-линкер-CCR4-humAb1567-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1636	3871	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD4-ECD-Gly-Ser-линкер-DC-SIGN-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	031616-B04	1637	3872	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD5-9-vL-Gly-Ser-линкер-CD5-9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD5	031616-A02	1638	3873	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD5-18-vL-Gly-Ser-линкер-CD5-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1639	3874	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD16A-v158-v2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ig Fc		1640	3875	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD16A-V158-v1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		1641	3876	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2F2-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	090116-B02	1642	3877	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-GA101-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-

				GA101-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	091216-A03	1643	3878	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-h10F4v2-vL-Gly-Ser-линкер-CD22-h10F4v2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	042816-H07	1644	3879	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vL-Gly-Ser-линкер-CD22-H22Rhov2ACDRKA-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	092216-C04	1645	3880	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-m971-vL-Gly-Ser-линкер-CD22-m971-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30	091316-D03	1646	3881	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-5F11-vL-Gly-Ser-линкер-CD30-5F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD30		1647	3882	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-Ac10-vL-Gly-Ser-линкер-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD32		1648	3883	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD32-Med9-vL-Gly-Ser-линкер-CD32-Med9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	090116-F02	1649	3884	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-AF5-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-AF5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
CD33	090116-C02	1650	3885	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-huMyc9-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD34	051016-B05	1651	3886	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD34-hu4C7-vL-Gly-Ser-линкер-CD34-hu4C7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD44v6	021616-I03	1652	3887	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD44v6-Biwa8-vL-Gly-Ser-линкер-CD44v6-Biwa8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD70	030216-B02	1653	3888	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD70-h1F6-vL-Gly-Ser-линкер-CD70-h1F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b	090116-G02	1654	3889	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD79b-2F2-vL-Gly-Ser-линкер-CD79b-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	090116-I01	1655	3890	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-CSL362-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-CSL362-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD138	090116-H02	1656	3891	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD138-vL-Gly-Ser-линкер-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD179b		1657	3892	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179b-vL-Gly-Ser-линкер-CD179b-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD276	042816-C03	1658	3893	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD276-17-vL-Gly-Ser-линкер-CD276-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324		1659	3894	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD324-SC10-6-vL-Gly-Ser-линкер-CD324-SC10-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD324		1660	3895	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD324-hSC10-17-vL-Gly-Ser-линкер-CD324-hSC10-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6		1661	3896	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH6-NOV710-vL-Gly-Ser-линкер-CDH6-NOV710-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH6		1662	3897	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH6-NOV712-vL-Gly-Ser-линкер-CDH6-NOV712-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH17		1663	3898	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH17-PTA001A4-vL-Gly-Ser-линкер-CDH17-PTA001A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19		1664	3899	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH19-16A4-

				vL-Gly-Ser-линкер-CDH19-16A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР		1665	3900	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Цетуксимаб-vL-Gly-Ser-линкер-Цетуксимаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	042816-E05	1666	3901	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLEC5A-8H8F5-vL-Gly-Ser-линкер-CLEC5A-8H8F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLEC5A	042816-G04	1667	3902	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLEC5A-3E12A2-vL-Gly-Ser-линкер-CLEC5A-3E12A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GR/LHR	091616-U01	1668	3903	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CGHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	092216-G01	1669	3904	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M26-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-M26-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	092216-H05	1670	3905	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M32-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CMVpp65		1671	3906	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CMVpp65-F5-vL-Gly-Ser-линкер-CMVpp65-F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CS1		1672	3907	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-huLuc63-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-huLuc63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	091216-L03	1673	3908	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-HuLuc64-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	090116-L01	1674	3909	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-huLuc90-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	051016-A08	1675	3910	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab6-vL-Gly-Ser-линкер-CSF2RA-Ab6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CSF2RA	050216-B02	1676	3911	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD123		1677	3912	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CXCR4-1-vHH-Gly-Ser-линкер-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD123		1678	3913	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CXCR4-2-VHH-Gly-Ser-линкер-CD123-2-VHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3		1679	3914	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-DLL3-hSC16-13-vL-Gly-Ser-линкер-

				DLL3-hSC16-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
DLL3		1680	3915	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-DLL3-hSC16-56-vL-Gly-Ser-линкер-DLL3-hSC16-56-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EBNA3c		1681	3916	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EBNA3c-315-vL-Gly-Ser-линкер-EBNA3c-315-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Гликопротеин вируса Эпштейна-Барр (EBV-gp350)		1682	3917	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EBV-gp350-vL-Gly-Ser-линкер-EBV-gp350-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР (EGFR)		1683	3918	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР	040716-C05	1684	3919	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR1-vHH-Gly-Ser-линкер-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР	040716-D06	1685	3920	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFR33-vHH-Gly-Ser-линкер-CEA5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	092216-I06	1686	3921	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFRvIII-139-vL-Gly-Ser-линкер-EGFRvIII-139-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EGFRvIII	092216-J01	1687	3922	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFRvIII-

				2173-vH-Gly-Ser-линкер-EGFRvIII-2173-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1		1688	3923	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Epcam1-MM1-vL-Gly-Ser-линкер-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
EpCam1		1689	3924	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-Gly-Ser-линкер-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		1690	3925	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-NC7-vL-Gly-Ser-линкер-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	042816-B02	1691	3926	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-vL-Gly-Ser-линкер-FITC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ГА вируса гриппа А	102116-B04	1692	3927	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLU-MEDI-8852-vL-Gly-Ser-линкер-FLU-MEDI-8852-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FR1 (фолатный рецептор а)		1693	3928	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FR1-huMov19-vL-Gly-Ser-линкер-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FSHR	091516-L06	1694	3929	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FSHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2		1695	3930	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD2-hu14-18-

				vL-Gly-Ser-линкер-GD2-hu14-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD2		1696	3931	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD2-hu3F8-vL-Gly-Ser-линкер-GD2-hu3F8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GD3	042816-A04	1697	3932	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD3-KM-641-vL-Gly-Ser-линкер-GD3-KM-641-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4		1698	3933	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GFR-альфа-4-P4-6-vL-Gly-Ser-линкер-GFR-альфа-4-P4-6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GFRa4		1699	3934	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GFRa4-P4-10-vL-Gly-Ser-линкер-GFRa4-P4-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фукозил-GM1		1700	3935	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GM1-5B2-vL-Gly-Ser-линкер-GM1-5B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фукозил-GM1		1701	3936	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GM1-7E5-vL-Gly-Ser-линкер-GM1-7E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	102116-E03	1702	3937	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-5-vL-Gly-Ser-линкер-GPRC5D-ET150-5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
GPRC5D	102116-F07	1703	3938	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-18-vL-Gly-Ser-линкер-GPRC5D-ET150-18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100	021616-F03	1704	3939	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gp100-vL-Gly-Ser-линкер-gp100-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gp100		1705	3940	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gp100-G2D12-vL-Gly-Ser-линкер-gp100-G2D12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPC3		1706	3941	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPC3-4E5-vL-Gly-Ser-линкер-GPC3-4E5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpNMB		1707	3942	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-gpNMB-115-vL-Gly-Ser-линкер-gpNMB-115-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GRP78		1708	3943	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GRP78-GC18-vL-Gly-Ser-линкер-GRP78-GC18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1709	3944	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-5F7-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

Her2		1710	3945	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-Her2-Affi-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1711	3946	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-1-Дарпин-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2		1712	3947	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-Her2-2-Дарпин-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	040716-E02	1713	3948	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2	042816-I05	1714	3949	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her2-Hu4D5-vL-Gly-Ser-линкер-Her2-Hu4D5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3		1715	3950	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3		1716	3951	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-Affi-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her2 и Her3	040716-B03	1717	3952	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HIV-1-gag	021616-U03	1718	3953	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-E5-vL-Gly-Ser-линкер-HIV-1-E5-

				vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1719	3954	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-3BNC117-vL-Gly-Ser-линкер-HIV-1-3BNC117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1720	3955	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-PGT-128-vL-Gly-Ser-линкер-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1721	3956	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-VR-C01-vL-Gly-Ser-линкер-HIV-1-VR-C01-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Оболочка ВИЧ-1		1722	3957	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HIV-1-X5-vL-Gly-Ser-линкер-HIV-1-X5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HMW-MAA	051016-C02	1723	3958	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HMW-MAA-hIND-vL-Gly-Ser-линкер-HMW-MAA-hIND-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX		1724	3959	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HTLV-TAX-T3F2-vL-Gly-Ser-линкер-TAX-T3F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HTLV1-TAX	021716-D07	1725	3960	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HTLV-TAX-T3E3-vL-Gly-Ser-линкер-TAX-T3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

IL11Ra	042816-D05	1726	3961	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vL-Gly-Ser-линкер-IL11Ra-8E2-Ts107-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL6Ra		1727	3962	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-IL6R-304-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	042916-B04	1728	3963	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-Gly-Ser-линкер-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL13Ra2	042816-F01	1729	3964	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL13Ra2-Hu108-vL-Gly-Ser-линкер-IL13Ra2-Hu108-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
KSHV-K8.1	100615-G08	1730	3965	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-KSHV-4C3-vL-Gly-Ser-линкер-4C3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1		1731	3966	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-humab1-2-vL-Gly-Ser-линкер-LAMP1-humab1-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LAMP1	050216-F05	1732	3967	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-Gly-Ser-линкер-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LewisY		1733	3968	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LewisY-huS193-vL-Gly-Ser-

				линкер-LewisY-huS193-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
L1CAM		1734	3969	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-Gly-Ser-линкер-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR	091616-R03	1735	3970	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym1	090116-J01	1736	3971	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym1-vL-Gly-Ser-линкер-Lym1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Lym2	090116-K02	1737	3972	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym2-vL-Gly-Ser-линкер-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b		1738	3973	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-huMA79bv28-vL-Gly-Ser-линкер-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1/MHC	021216-N03	1739	3974	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MART1-CAG10-vL-Gly-Ser-линкер-MART1-CAG10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MART1/MHC	021616-O06	1740	3975	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MART1-CLA12-vL-Gly-Ser-линкер-MART1-CLA12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин	091216-G03	1741	3976	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Мезотелин-m912-vL-Gly-Ser-линкер-

				m912-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet		1742	3977	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-cMet-171-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
cMet и Her3	040716-F04	1743	3978	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-cMET-171-vHH-Gly-Ser-линкер-Her3-21F06-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	092216-B03	1744	3979	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-175-vL-Gly-Ser-линкер-175-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	092816-B01	1745	3980	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-161-vL-Gly-Ser-линкер-161-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	040716-A07	1746	3981	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-2-MPL-111-vL-Gly-Ser-линкер-MPL-111-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	091316-A01	1747	3982	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-178-vL-Gly-Ser-линкер-178-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1748	3983	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-AB317-vL-Gly-Ser-линкер-AB317-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1749	3984	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-12E10-

				vL-Gly-Ser-линкер-12E10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL		1750	3985	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-huVB22Bw5-vL-Gly-Ser-линкер-huVB22Bw5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1	021616-B05	1751	3986	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Muc1-D6-M3B8-vL-Gly-Ser-линкер-Muc1-D6-M3B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc1	021616-T03	1752	3987	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MUC1-D6-M3A1-vL-Gly-Ser-линкер-MUC1-D6-M3A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Muc16		1753	3988	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Muc16-4H11-vL-Gly-Ser-линкер-Muc16-4H11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР		1754	3989	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Нимотузумаб-vL-Gly-Ser-линкер-Нимотузумаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Лиганд NKG2D	042916-A06	1755	3990	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NKG2D-(GGGGS-GGGGD)-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NKG2D		1756	3991	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NKG2D-MS-vL-Gly-Ser-линкер-NKG2D-MS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NYBR1		1757	3992	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-

				F-P2A-CD8SP-NYBR1-vL-Gly-Ser-линкер-NYBR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO/MHC	021616-V01	1758	3993	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-T1-vL-Gly-Ser-линкер-NYESO-T1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO/MHC		1759	3994	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-T1-vL-Gly-Ser-линкер-NYESO-T2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Лиганд PD1 (*например*, PDL1)		1760	3995	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PD1-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	100516-M03	1761	3996	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-атезолизумаб-vL-Gly-Ser-линкер-PDL1-атезолизумаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	100516-N03	1762	3997	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-SP142-vL-Gly-Ser-линкер-PDL1-SP142-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PDL1	100516-L03	1763	3998	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PDL1-10A5-vL-Gly-Ser-линкер-PDL1-10A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АПСК	021616-M05	1764	3999	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSCA-Ha14-121-vL-Gly-Ser-линкер-PSCA-Ha14-121-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

АПСК	021616-S03	1765	4000	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PSCA-Ha14-117-vL-Gly-Ser-линкер-PSCA-Ha14-117-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PR1/MHC	091216-B03	1766	4001	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PR1-vL-Gly-Ser-линкер-PR1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА	091216-E03	1767	4002	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ПСМА-006-vL-Gly-Ser-линкер-ПСМА-006-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА		1768	4003	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ПСМА-J591-vL-Gly-Ser-линкер-ПСМА-J591-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		1769	4004	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-hSC6-23-vL-Gly-Ser-линкер-PTK7-hSC6-23-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7		1770	4005	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-SC6-10-2-vL-Gly-Ser-линкер-PTK7-SC6-10-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	092216-E08	1771	4006	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-4A5-vL-Gly-Ser-линкер-ROR1-4A5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ROR1	092216-F05	1772	4007	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-4C10-vL-Gly-Ser-линкер-ROR1-4C10-vH-Myc-[hTCRa-

				CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		1773	4008	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SD1-vHH-Gly-Ser-линкер-SD2-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1774	4009	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SLea-7E3-vL-Gly-Ser-линкер-SLea-7E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SLea		1775	4010	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SLea-5B1-vL-Gly-Ser-линкер-SLea-5B1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
SSEA4	091516-I06	1776	4011	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SSEA4-vL-Gly-Ser-линкер-SSEA4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа /MHC		1777	4012	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TA2-vL-Gly-Ser-линкер-TA2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	030816-D04	1778	4013	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB1	030816-B07	1779	4014	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2		1780	4015	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc-

				[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	030816-C05	1781	4016	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRgd		1782	4017	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRgd-G5-4-vL-Gly-Ser-линкер-TCRgd-G5-4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT/MHC	021616-K01	1783	4018	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TERT-4A9-T540-vL-Gly-Ser-линкер-TERT-4A9-T540-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
hTERT/MHC	021216-L07	1784	4019	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-Gly-Ser-линкер-TERT-3G3-T865-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TGFBR2		1785	4020	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TGFBR2-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-TGFBR2-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1786	4021	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TIM1-HVCR1-270-2-vL-Gly-Ser-линкер-TIM1-HVCR1-270-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TIM1		1787	4022	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TIM1-HVCR1-ARD5-vL-Gly-Ser-линкер-TIM1-HVCR1-ARD5vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

TnAg	050216-A04	1788	4023	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnAg-vL-Gly-Ser-линкер-TnAg-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1	092816-C01	1789	4024	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-Gly-Ser-линкер-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL	092816-F01	1790	4025	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hTPO-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2		1791	4026	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vL-Gly-Ser-линкер-TROP2-ARA47-HV3KV3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TROP2		1792	4027	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TROP2-h7E6-SVG-vL-Gly-Ser-линкер-TROP2-h7E6-SVG-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	091516-O06	1793	4028	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR		1794	4029	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-K1-70-vL-Gly-Ser-линкер-TSHR-K1-70-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSHR	042916-E03	1795	4030	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-KB1-vL-Gly-Ser-линкер-TSHR-KB1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

TSHR		1796	4031	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-5C9-vL-Gly-Ser-линкер-TSHR-5C9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TSLPR	091216-C03	1797	4032	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSLPR-vL-Gly-Ser-линкер-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа /MHC	021716-F03	1798	4033	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tyros-B2-vL-Gly-Ser-линкер-Tyros-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа /MHC	021616-R07	1799	4034	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tyros-MC1-vL-Gly-Ser-линкер-Tyros-MC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тирозиназа /MHC		1800	4035	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Тирозиназа-B2-vL-Gly-Ser-линкер-Тирозиназа-B2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
VEGFR3		1801	4036	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-VEGFR3-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-VEGFR3-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC		1802	4037	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-WT1-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC	091216-D03	1803	4038	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-WT1-Ab5-vL-Gly-Ser-линкер-WT1-Ab5-

				vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC	091216-I03	1804	4039	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-Gly-Ser-линкер-WT1-Ab13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1/MHC	091216-J03	1805	4040	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-vL-Gly-Ser-линкер-WT1-Ab15-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		1806	4041	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-1172-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-1172-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CDH19		1807	4042	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CDH19-4B10-vL-Gly-Ser-линкер-CDH19-4B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Фолатный рецептор бета		1808	4043	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ФР-бета-m923-vL-Gly-Ser-линкер-ФР-бета-m923-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR		1809	4044	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LHR-8B7-vL-Gly-Ser-линкер-LHR-8B7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
LHR		1810	4045	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LHR-5F4-21-vL-Gly-Ser-линкер-LHR-5F4-21-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4		1811	4046	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-

				F-P2A-CD8SP-B7H4-hu22C10-vL-Gly-Ser-линкер-B7H4-hu22C10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
B7H4		1812	4047	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-B7H4-hu1D11-vL-Gly-Ser-линкер-B7H4-hu1D11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IgE		1813	4048	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IgE-омализумаб-vL-Gly-Ser-линкер-IgE-омализумаб-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD23	121416-E04	1814	4049	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD23-p5E8-vL-Gly-Ser-линкер-CD23-p5E8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	121516-F01	1815	4050	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GCC-5F9-vL-Gly-Ser-линкер-GCC-5F9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GCC	121416-F01	1816	4051	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GCC-Ab229-vL-Gly-Ser-линкер-GCC-Ab229-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD200R		11454	13411	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD200R-huDx182-vL-Gly-Ser-линкер-CD200R-huDx182-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АФП/MHC I	012617-	11455	13412	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-

	M05			F-P2A-CD8SP-AFP-61-vL-Gly-Ser-линкер-AFP-61-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АФП/MHC I	012617-N02	11456	13413	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-AFP-76-vL-Gly-Ser-линкер-AFP-76-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
АФП/MHC I	021317-E02	11457	13414	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-AFP-79-vL-Gly-Ser-линкер-AFP-79-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	031517-U01	11458	13415	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-ET-03-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-ET-03-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	031517-S02	11459	13416	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-huC11.D5.3L1H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	031517-T06	11460	13417	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC13-F12-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-huC13-F12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-C12	11461	13418	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-DART-1-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-DART-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-G12	11462	13419	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-DART-2-vL-Gly-Ser-линкер-

				CD123-DART-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11463	13420	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-13RB18-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-13RB18-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11464	13421	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-hu3E3-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-hu3E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-F12	11465	13422	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-9F6-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-9F6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123		11466	13423	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-I3RB2-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-I3RB2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-H12	11467	13424	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-1176-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-1176-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-J12	11468	13425	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-8B11-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-8B11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-K12	11469	13426	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-2B8-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-2B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD123	012517-L12	11470	13427	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-9D7-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-9D7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD123	012517-M12	11471	13428	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-3B10-vL-Gly-Ser-линкер-CD123-3B10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	010417-H05	11472	13429	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-MEDI-3649-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-MEDI-3649-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	031517-P03	11473	13430	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-Medrex-24D1-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-Medrex-24D1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	012417-H04	11474	13431	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-MOR0028-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-MOR0028-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	012417-I04	11475	13432	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-HD37-H2L1-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-HD37-H2L1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	020817-U02	11476	13433	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-huBly3-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-huBly3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	012617-O05	11477	13434	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-

				huSJ25C1-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-huSJ25C1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022817-J01, 031517-X04	11478	13435	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hB4-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-hB4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	070517-H02	11479	13436	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-hu-mROO5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		11480	13437	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hA19-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-hA19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11481	13438	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-Leu16-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-Leu16-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11482	13439	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-11B8-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-11B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11483	13440	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2C6-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-2C6-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	012617-S04	11484	13441	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-2H7-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-2H7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
CD20		11485	13442	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-hA20-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-hA20-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	012417-J04	11486	13443	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-BM-CA-1925-v4-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-BM-CA-1925-v4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11487	13444	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-Ubli-v4-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-Ubli-v4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	031517-W03	11488	13445	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-h1F5-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-h1F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20		11489	13446	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-7D8-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-7D8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD20	012517-Q12	11490	13447	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD20-AME-33-vL-Gly-Ser-линкер-CD20-AME-33-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	012517-I12	11491	13448	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-Boehr2800308-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-Boehr2800308-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD33	012317-A01	11492	13449	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-Him3-4-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-Him3-4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	022217-X03	11493	13450	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-SGNh2H12-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-SGNh2H12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	012317-C02	11494	13451	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-15G15-33-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-15G15-33-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33	030317-T04	11495	13452	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-33H4-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-33H4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11496	13453	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-33H4-2-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-33H4-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD33		11497	13454	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-9C3-2-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-9C3-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD99	031517-R05	11498	13455	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD99-hu12E7-vL-Gly-Ser-линкер-CD99-hu12E7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	012317-F02	11499	13456	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-21C9-

				L2H3-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-21C9-L2H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	012317-G05	11500	13457	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-6E7L4H1e-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-6E7L4H1e-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	012317-H02	11501	13458	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-hu1075-v1-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-hu1075-v1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1	012316-I03	11502	13459	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-hu1075-v2-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-hu1075-v2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-A12	11503	13460	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-PDL241-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-PDL241-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-B12	11504	13461	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-Hu27A-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-Hu27A-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-D12	11505	13462	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-ScHu34C3-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-ScHu34C3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-N12	11506	13463	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-Hu31-D2-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-

				Hu31-D2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-O12	11507	13464	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-Luc34-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-Luc34-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CS1	012517-P12	11508	13465	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CS1-LucX2-vL-Gly-Ser-линкер-CS1-LucX2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	021517-K03	11509	13466	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-4M-53-vL-DDAKK-линкер-FITC-4M-53-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ФИТЦ	012317-L03	11510	13467	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FITC-E2-vH-Gly-Ser-линкер- FITC-E2-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	021517-I01	11511	13468	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-1-vL-Gly-Ser-линкер-GPRC5D-ET150-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
GPRC5D	031517-Q04	11512	13469	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GPRC5D-ET150-2-vL-Gly-Ser-линкер-GPRC5D-ET150-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HLA-A2	021517-H04	11513	13470	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HLA-A2-3PB2-vL-Gly-Ser-линкер-HLA-A2-3PB2-vH-Myc-[hTCRa-

				CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I	012617-Q05	11514	13471	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HPV16-7-8-vL-Gly-Ser-линкер-HPV16-7-8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
HPV16-E7/MHC I	012617-R05	11515	13472	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-HPV16-2-vL-Gly-Ser-линкер-HPV16-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Тканевый фактор 1 (TF1)	021317-F07	11516	13473	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TF1-98-vL-Gly-Ser-линкер-TF1-98-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Tn-Muc1	041917-I03	11517	13474	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Tn-Muc1-5E5-vH-Gly-Ser-линкер-Tn-Muc1-5E5-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041917-J02	11518	13475	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-5-vH-Gly-Ser-линкер-CD22-5-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-O02	11519	13476	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-10-vH-Gly-Ser-линкер-CD22-10-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	041917-L04	11520	13477	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-31-vH-Gly-Ser-линкер-CD22-31-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-P06	11521	13478	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-53-vH-

				Gly-Ser-линкер-CD22-53-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	062717-Q04	11522	13479	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-65-vH-Gly-Ser-линкер-CD22-65-vL-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Igk-Легкая цепь	071417-W08	11523	13480	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Каппа-LC1-vL-Gly-Ser-линкер-Каппа-LC1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	071417-Z03	11524	13481	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-7C8-vL-Gly-Ser-линкер-PTK7-7C8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
PTK7	071217-C03	11525	13482	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-PTK7-12C6a-vL-Gly-Ser-линкер-PTK7-12C6a-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	081017-H01	11526	13483	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-Gly-Ser-линкер-hCD19-EUK5-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC I	092817-K09	11527	13484	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Ras-Ab2-vL-Gly-Ser-линкер-Ras-Ab2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Ras/MHC I	092617-M09	11528	13485	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Ras-Ab4-vL-Gly-Ser-линкер-Ras-Ab4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CLD18A2	082317-G04	11529	13486	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLD18A2-43A11-vL-Gly-Ser-линкер-CLD18A2-43A11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLD18A2	082317-F08	11530	13487	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLD18A2-175D10-vL-Gly-Ser-линкер-CLD18A2-175D10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD43	090117-A04	11531	13488	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD43-huJL-1-257-10-vL-Gly-Ser-линкер-CD43-huJL-1-257-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD69L		11532	13489	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD69L-DREG200-vL-Gly-Ser-линкер-CD69L-DREG200-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
NY-ESO	092817-L09, 072717-H02	11533	13490	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NYESO-35-15-vL-Gly-Ser-линкер-NYESO-35-15-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-гликопротеин		11534	13491	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Pgp-9F11-vL-Gly-Ser-линкер-Pgp-9F11-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Streptag		11535	13492	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Streptag-vL-Gly-Ser-линкер-Streptag-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

MPL/TPO-R		11536	13493	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-hu-161-2-vL-Gly-Ser-линкер-MPL-hu-161-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
P-гликопротеин		11537	13494	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Pgp-MRK16-vL-Gly-Ser-линкер-Pgp-MRK16-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11538	13495	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL2-Gly-Ser-линкер-BCMA-huC12A3-L3H3-vH2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11539	13496	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-huC13-F12-L1H2-vL2-Gly-Ser-линкер-BCMA-huC13-F12-L1H2-vH2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a	092517-I01	11540	13497	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179a-2460-B04-vL-Gly-Ser-линкер-CD179a-2460-B04-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD179a	092517-J02	11541	13498	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD179a-2462-E07-vL-Gly-Ser-линкер-CD179a-2462-E07-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	092817-G09	11542	13499	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MPL-hu-175-2-vL-Gly-Ser-линкер-MPL-hu-175-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
MPL/TPO-R	092517-	11543	13500	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-

	H02			F-P2A-CD8SP-MPL-hu-111-2-vL-Gly-Ser-линкер-MPL-hu-111-2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	092517-F01	11544	13501	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-линкер-hu-FMC65-1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD22	012517-E12	11545	13502	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD22-HA22-vL-Gly-Ser-линкер-CD22-HA22-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
STEAP1	112017-M06	11546	13503	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-STEAP1-hu120-vL-Gly-Ser-линкер-STEAP1-hu120-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Liv1		11547	13504	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hLiv1-mAb2-vL-Gly-Ser-линкер-hLiv1-mAb2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
нектин-4		11548	13505	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-нектин4-mAb1-vL-Gly-Ser-линкер-hu-нектин4-mAb1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Cripto	110617-C02	11549	13506	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-Cripto-L1H2-vL-Gly-Ser-линкер-hu-Cripto-L1H2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
gpA33	110617-B02	11550	13507	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-gpA33-vL-Gly-Ser-линкер-hu-gpA33-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

				F2A-PAC
ROR1	110817-I02	11551	13508	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-ROR1-DART4-vL-Gly-Ser-линкер-ROR1-DART4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11552	13509	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-8B5-vL-Gly-Ser-линкер-FLT3-8B5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
FLT3		11553	13510	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FLT3-10E3-vL-Gly-Ser-линкер-FLT3-10E3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11554	13511	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-AJ-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-AJ-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11555	13512	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-FS-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-FS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11556	13513	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-NM-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-NM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11557	13514	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-PC-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-PC-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11558	13515	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-PP-vL-

				Gly-Ser-линкер-BCMA-PP-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11559	13516	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-RD-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-RD-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11560	13517	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-TS-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-TS-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		11561	13518	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-BCMA-BB-CAR02-vL-Gly-Ser-линкер-BCMA-BB-CAR02-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11562	13519	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-24C1-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-24C1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CLL1		11563	13520	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-24C8-vL-Gly-Ser-линкер-CLL1-24C8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		11564	13521	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MSLN-7D9-v3-vL-Gly-Ser-линкер-MSLN-7D9-v3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин		11565	13522	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MSLN-hu22A10-vL-Gly-Ser-линкер-MSLN-hu22A10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-

				PAC
CD19		11566	13523	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-Bu13-vL-Gly-Ser-линкер-hu-Bu13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11567	13524	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A1-vL-Gly-Ser-линкер-hu-BST1-A1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11568	13525	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A2-vL-Gly-Ser-линкер-hu-BST1-A2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BST1/CD157		11569	13526	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-BST1-A3-vL-Gly-Ser-линкер-hu-BST1-A3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

[00316] Таблица 7F: Примеры конструкций SIR, нацеленных на CD19, со связывающим доменом или доменами на основе FMC63

ID клона	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
050515-L05	900	3135	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
101415-M05	901	3136	IgHSP-FMC63-vH-[hTCRb-C57C-opt]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
100515-E03	902	3137	CD8SP-FMC63-vL-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-FMC63-vH-V5-[hTCRb-C57C-opt1]-F-P2A-PAC
021816-P07	903	3138	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRd-opt]-F-F2A-FMC63-vH-[hTCRg-opt]-F-P2A-PAC

092515-Q03	904	3139	CD8SP-FMC63-vL-MYC-[TCRa-T48C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[TCRd-opt]-F-F2A-Pac
021116-E08 и 020416-C03	905	3140	CD8SP-FMC63-vL-[huTCRa-opt2]-F-F2A-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
012216-P08	906	3141	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRb-opt2-дельтаE]-F-P2A-PAC
012216-Q05	907	3142	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRg-opt]-F-P2A-PAC
012216-R04	908	3143	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRd-opt]-F-F2A-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
012216-S02	909	3144	CD8SP-FMC63-vL-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
010616-S06	910	3145	CD8SP-FMC63-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-MYC-[TCRa-T48C-opt1]-T2A-Pac
051216-E05	911	3146	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-PAC
051216-G01	912	3147	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-PAC
050216-S08 и 050216-T02	913	3148	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
060816-J02	914	3149	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
062416-Z07	915	3150	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-F-T2A-PAC
052616-X07	916	3151	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-

			KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz-F-T2A-PAC
061616-A01	917	3152	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BBL-F-T2A-PAC
051216-K04	918	3153	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-PAC
051716 I08	919	3154	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB-F-T2A-PAC
022216-A04	920	3155	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-CNB30
060116 E02	921	3156	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CXCR4-1-vHH-LAILR1
080815-F02	922	3157	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	923	3158	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
	924	3159	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
	925	3160	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
091015-Y08	926	3161	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC

081714-H13	927	3162	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	928	3163	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
	929	3164	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
102615-C08 и 010616-C01	930	3165	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
063016-B03	931	3166	CD8SP-FMC63-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
	932	3167	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
	933	3168	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KA]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
	934	3169	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAIAHG]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
	935	3170	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KAG]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
052316-F01	936	3171	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
060816-K08	937	3172	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-PAC
053116-G03	938	3173	CD8SP-FMC63-vL-Streptag-[hTCRb-R79G]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-S61R]-F-F2A-PAC
031516-J07	939	3174	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt3]-F-

			P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
031516-K04	940	3175	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
	941	3176	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa]-F-F2A-PAC
082815-Q08	942	3177	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
	943	3178	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
	944	3179	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
020116-W03 и 020416-C03	945	3180	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
	946	3181	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
	947	3182	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa]-F-F2A-PAC
	948	3183	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
091015-A06 и 010616-B04	949	3184	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
111915-R05	950	3185	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
100815-B04	951	3186	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC

111915-S05 и 040416-E02	952	3187	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
080815-B06	953	3188	CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC
	954	3189	CD8SP-FMC63-vL-[оптимизированный-TCRb-собачьих]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[оптимизированный-TCRa-собачьих]-F-F2A-PAC
053116-E04 и 060116-C01	955	3190	CD8SP-FMC63-vL-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-FMC63-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-PAC
060116 F04	956	3191	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG
071316-A06	957	3192	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BB-L
052616-E03	958	3193	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz
051216-A01	959	3194	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB
071316-B06	960	3195	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z
	961	3196	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD40L-
	962	3197	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-cFLIP-p22-FLAG

	963	3198	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBP-K13-FLAG
	964	3199	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBPX2-K13-FLAG
	965	3200	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX
	966	3201	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX-RS
	967	3202	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-iCaspase9
	968	3203	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
	969	3204	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IL12F
	970	3205	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-MC159L-FLAG
	971	3206	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv
	972	3207	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv
	973	3208	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-

			[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-5C4-scFv
	974	3209	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tEGFRviii
	975	3210	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-GMCSF-SP-tEGFR
	976	3211	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tCD19
	977	3212	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tBCMA
	978	3213	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
	979	3214	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Myr-MYD88-CD40-FV′-FV
	980	3215	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-Ипилимумаб-scFv
	981	3216	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-Ипилимумаб-Alb8-vHH
	982	3217	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-ECD-opt-CD8TM-BB
	983	3218	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-

			ECD-opt-CD8TM-BBZ
	984	3219	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-PD1-ECD-CD8TM-BBZ
	985	3220	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CD123-2-vHH-LAILR1-TM-CP
	986	3221	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CTLA4-ECD-opt-CD8TM-BB
	987	3222	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CTLA4-ECD-opt-CD8TM-BBZ
060716-H02	988	3223	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
082815-J02 и 010616-X02	989	3224	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
061416-U04	990	3225	CD8SP-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
021816-O05	991	3226	CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
081415-D06	992	3227	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
	993	3228	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-sHVEM
	994	3229	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-

			KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-sHVEM-Alb8-vHH
092515-R04	995	3230	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-FMC63vH-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-PAC
031516-K07	996	3231	
041916-B03 и 041916-A02	997	3232	IgHSP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-BlastR
031416-A18	998	3233	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-41BB-T2A-CNB30
063016-D01	999	3234	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63-vH-StreptagII-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
111915-T04	1000	3235	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC

[00317] Таблица 7G: Примеры SIR, нацеленных на CD19, основанных на связывающем домене Bu12

МИШЕНЬ	ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
CD19	042616-C01	1015	3250	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19	021816-N02	1016	3251	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	052316-D03	1017	3252	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	121515-X07	1018	3253	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	031616-B05	1019	3254	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC

CD19	031616-C05	1020	3255	CD8SP-CD19Bu12-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	070215-M03	1021	3256	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	051216-D08	1022	3257	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-PAC
CD19	051216-F04	1023	3258	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-PAC
CD19	052316-J03	1024	3259	CD8SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19	060816-H05	1025	3260	CD8SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	020216-B07	1026	3261	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	021916-W03	1027	3262	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD20	040716-B04	1028	3263	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD30	041216 C02	1029	3264	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD30-5F11-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD79b	040716-I04	1030	3265	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD79b-2F2-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD123	040716-E01	1031	3266	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD123-CSL362-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19 и CD123	041216 G04	1032	3267	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-CD123-1-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD138	041216 D05	1033	3268	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD138-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и Lym1	041216 F04	1034	3269	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Lym1-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CLL1	040716-F05	1035	3270	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M26-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CLL1	040716-G02	1036	3271	CD8SP-CD19Bu12-scFv-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLL1-M32-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	041816-F02	1037	3272	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19MM-scFv-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	021916-Q03	1038	3273	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19		1039	3274	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD19		1040	3275	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1041	3276	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1042	3277	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19		1043	3278	CD8SP-CD19Bu12-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1044	3279	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1045	3280	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KA]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1046	3281	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAIAHG]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
CD19		1047	3282	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-KAG]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-SDVPR]-F-F2A-PAC
CD19		1048	3283	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1049	3284	CD8SP-CD19Bu12-vL-Myc2-[hTCRb-R79G-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1050	3285	CD8SP-CD19Bu12-vL-Streptag-[hTCRb-R79G]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRa-S61R]-F-F2A-PAC
CD19		1051	3286	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt3]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
CD19		1052	3287	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt3]-F-F2A-PAC
CD19		1053	3288	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[mpe-TCRa]-F-F2A-PAC
CD19		1054	3289	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[mpe-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC

CD19		1055	3290	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	020416-A02	1056	3291	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1057	3292	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19		1058	3293	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[пре-TCRa]-F-F2A-PAC
CD19		1059	3294	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19		1060	3295	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1061	3296	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1062	3297	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1063	3298	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1064	3299	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC
CD19		1065	3300	CD8SP-CD19Bu12-vL-[оптимизированный-TCRb-собачьих]-F-P2A-CD19Bu12-vH-[оптимизированный-TCRa-собачьих]-F-F2A-PAC
CD19		1066	3301	CD8SP-CD19Bu12-vL-G4Sx2-[hTCRa-S61R-opt]-F-F2A-CD19Bu12-vH-G4Sx2-[hTCRb-R79G-

				opt]-F-P2A-PAC
CD19		1067	3302	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG
CD19		1068	3303	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-41BB-L
CD19		1069	3304	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3-BBz
CD19		1070	3305	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z-GGGS-41BB
CD19		1071	3306	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD3z
CD19		1072	3307	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD40L-
CD19		1073	3308	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]--F-F2A-cFLIP-L/MRIT-альфа-FLAG
CD19		1074	3309	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-cFLIP-p22-FLAG
CD19		1075	3310	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBP-K13-FLAG
CD19		1076	3311	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-FKBPX2-K13-FLAG
CD19		1077	3312	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-

				KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV1-TAX
CD19		1078	3313	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX
CD19		1079	3314	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-HTLV2-TAX-RS
CD19		1080	3315	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-icasapase9
CD19		1081	3316	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
CD19		1082	3317	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IL12F
CD19		1083	3318	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-MC159L-FLAG
CD19		1084	3319	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-scFv
CD19		1085	3320	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-5C4-scFv
CD19		1086	3321	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tEGFRviii
CD19		1087	3322	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-GMCSF-SP-tEGFR

CD19		1088	3323	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-tBCMA
CD19		1089	3324	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
CD19		1090	3325	CD8SP-CD19Bu12-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-CD8SP2-PD1-5C4-Alb8-vHH
CD19		1091	3326	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Myr-MYD88-CD40-FV′-FV
CD19		1092	3327	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1093	3328	CD8SP-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19		1094	3329	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRbECD-CD3zECDTMCP-opt]]-F-P2A-SP-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP]-F-F2A-PAC
CD19	040416-D03	1095	3330	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19	040416-C01	1096	3331	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD19 и CD22	040716-D01	1097	3332	CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m971-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19	092515-Y08	1098	3333	CD8SP-CD19-Bu12-scFv-AcV5-[hTCRb-3Cs]-F-P2A-FMC63-vL-MYC-[hTCRa-3Cs]-PAC
CD19	082815-H08	1099	3334	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19Bu12-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC

[00318] Таблица 7H: SIR разных типов, нацеленные на разные антигены

МИШЕНЬ	ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
CD19	071715-C06	1110	3345	CD8SP-CD19MM-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19MM-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	060816-I02	1111	3346	CD8SP-2-CD19MM-scFv-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
MPL	040315-U02	1112	3347	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD20	051716-E02	1113	3348	CD8SP-CD20-2F2-vL-[оптимизированный-TCRb-собачьих]-F-P2A-CD20-2F2-vH-[оптимизированный-TCRa-собачьих]-F-F2A-PAC
Аутоантитело к Dsg3		1114	3349	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Dsg3-ECD-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
WT1	032516-E05	1115	3350	CD8SP-WT1-Ab1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
WT1	041816-Z02	1116	3351	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-MYC-[пре-TCRα-del48]-F-F2A-PAC
WT1	032516-F05	1117	3352	CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2		1118	3353	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

TCRB2		1119	3354	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	09211 6-E02	1120	3355	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
TCRB2	09071 6-A07	1121	3356	CD8SP-[hTCRb-opt4]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB2-CP01-D05-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
TCRB2	09021 6-W03	1122	3357	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
TCRB2	09021 6-Z04	1123	3358	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
TCRB2	09021 6-V06	1124	3359	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2	09021 6-Y02	1125	3360	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
TCRB2	09021 6-U07	1126	3361	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC4-[пре-TCRa-Del48-F-F2A-Pac
TCRB2		1127	3362	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-scFv-Xho-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-MYC4-[пре-TCRa-Del48-F-F2A-Pac
TCRB12	07281 6-L06	1128	3363	CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
TCRB2	07281 6-K06	1129	3364	CD8SP-TCRB2-CP01-D05-vL-[TCRb-opt4]-F-P2A-IgHSP-TCRB2-CP01-D05-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac

CD79b	041216-H05	1130	3365	CD8SP-CD79b-2F2-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD79b-2F2-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD123	041416-V03	1131	3366	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD123 и Ig Fc	041916-S02	1132	3367	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD8SP1-CD16A-V158-ECD-v1-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD123 и Ig Fc	041916-R03	1133	3368	IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-V158-ECD-v2-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
CD30	080316-D04	1134	3369	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-CD30-5F1-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
Lym2	080316-K07	1135	3370	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-Lym2-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
L1CAM	080316-T02	1136	3371	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-L1CAM-9-3-Hu3-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-Pac
GAD	021716-H06	1137	3372	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GAD-G3H8-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL	063016-E01	1138	3373	CD8SP-CD19-Bu12-V5-[TCRb-opt]-F-P2A-SP-161HL-MYC-[TCRa-opt]-F-F2A-Pac
CD138	021916-R04	1139	3374	CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC
CD123	021916-S06	1140	3375	CD8SP-CD123-CSL-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-CD123-CSL-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC

CS1	06061 6-K04	1141	3376	CD8SP-huLuc63vL-V5-huTCRβ-KACIAH-F-P2A-SP-HuLuc64vH-Mlu-MYC-huTCRα-CSDVP-F-F2A-Pac
CXCR4 и CD4	11191 5-U05	1142	3377	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD4-8-03F1-vHH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD123 и CXCR4		1143	3378	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CXCR4-1-vHH-LAILR-TM-CP
Аутоантитело к Dsg3		1144	3379	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-Dsg3-ECD-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
WT1	06241 6-H05	1145	3380	CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-Gly-Ser-линкер-WT1-Ab13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Аутоантитело к Dsg3		1146	3381	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Dsg3-ECD-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
WT1	06271 6-Q02	1156	3391	CD8SP-MYC3-WT1-Ab15-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	11181 5-O05	1161	3396	CD8SP-4C3-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
TnMuc1	80916 -D03	1164	3399	CD8SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TnMuc1-hu5E5-RHA8-RKA-2vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
Lym1	04141 6-M03	1165	3400	CD8SP-Lym1-vL-V5-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Lym1-vH-MYC-[пре-TCRα-del48]-F-F2A-Pac
IL6Ra и CD19	01041 6-L04	1166	3401	CD8SP-IL6R-304-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	08281 5-I01	1167	3402	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19MM-scFv-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC

CD19	04131 6-H02	1168	3403	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCR-Гамма1]-F-P2A-CD8SP2-CD19MM-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD138	03031 6-G03	1169	3404	CD8SP-CD138-vL-Gly-Ser-линкер-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD123	11181 5-E04	1170	3405	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-2-vHH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CXCR4 и CD19	10141 5-V01	1171	3406	CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDV]-F-F2A-Pac
рЭФР	01221 6-Z07	1172	3407	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-IgHSP-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
рЭФР и КЭА	04071 6-I05	1173	3408	CD8SP-EGFR1-vHH-Gly-Ser-линкер-CEA1-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
рЭФР и CD123	10291 5-J02	1174	3409	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD123-2-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
рЭФР и КЭА	10291 5-B02	1175	3410	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CEA1-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
рЭФР и Her2	10291 5-K03	1176	3411	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-47D5-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
рЭФР и Her2	10291 5-F01	1177	3412	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-affi-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
рЭФР и Her2	10291 5-L03	1178	3413	CD8SP-EGFR33-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-47D5-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac

рЭФР и мезотелин	102915-G07	1179	3414	CD8SP-EGFR1-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-SD1-vHH-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac
Her2	040716-K06	1180	3415	CD8SP-Her2-5F7-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-47D5-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Her3 и Her2	111815-B05	1181	3416	CD8SP-Her3-affi-V5-[hTRCb-S57C-opt]-F-P2A-SP-Her2-affi-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
Her3 и Her2	040716-H06	1182	3417	CD8SP-Her3-17B05So-vHH-Gly-Ser-линкер-Her2-2D3-vHH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD79b	030316-N06	1183	3418	CD8SP-huMA79bv28-vL-Gly-Ser-линкер-huMA79bv28-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Мезотелин	041816-H02	1184	3419	CD8SP-Мезотелин-m912-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-m912-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
Lym1	012716-B01	1185	3420	CD8SP-Lym1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Lym1-vH-[hTCRa-opt2-Del]-F-F2A-PAC
Ig Fc	020416-A08	1186	3421	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-v158-v2-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
MPL	040915-X03	1192	3427	CD8SP-MPL-161-vL-scFv-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-T2A-PAC
MPL	032415-E07	1193	3428	CD8SP-MPL-161-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-T2A-PAC
CD19	030515-A03	1194	3429	CD8SP-FMC63-vL-scFv-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-T2A-PAC
CD19	040915-Y05	1195	3430	CD8SP-FMC63-scFv-V5-[TCRb-S57C-opt1]-T2A-PAC
CD19		1196	3431	pSBbi-puro-CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-T48C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-S57C-opt]-F-F2A

CD19		1197	3432	pSBbi-puro-CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A
CD22		1198	3433	pSBbi-GP-CD8SP-CD22-m271-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD22-m271-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A
CD123		1199	3434	pSBbi-GP-CD8SP-CD123-CSL362-vL-V5-[hTRCb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL362-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A
МИШЕНЬ	**ID КЛОНА**	**SEQ ID (ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**	**НАЗВАНИЕ**
CD19	101216-H03	10474	12431	CD8SP-FMC63-11-vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vL-Myc-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022217-F01	10475	12432	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	040617-A09	10476	12433	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	040617-B09	10477	12434	CD8SP-FMC63-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-K-coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	040617-C09	10478	12435	CD8SP-FMC63-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	110916-M04	10479	12436	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[GSG-hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	110916-N08	10480	12437	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC
CD19	110916-P02	10481	12438	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-

				[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	112116-R08	10482	12439	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-S08	10483	12440	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-T08	10484	12441	CD8SP-FMC63-vL-StreptagII-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-U08	10485	12442	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	112116-W08	10486	12443	CD8SP-FMC63-vL-StreptagII-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC
CD19	120916-R01	10487	12444	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRα-SD]-F-F2A-PAC
CD19	121516-U07	10488	12445	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-RC]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-V07	10489	12446	CD8SP-FMC63-vL-hTCRb-RC-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-W05	10490	12447	CD8SP-FMC63-vL-GSG-hTCRb-RAC-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	121516-J07	10491	12448	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-GAtag-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC
CD19	110217-A03	10492	12449	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-E15C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-S15C]
CD19	110217-B04	10493	12450	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-D59C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]

CD19	110217-C03	10494	12451	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S77C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]
CD19	110217-D01	10495	12452	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]
CD19		10496	12453	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]-F-F2A-PAC
MPL и CD19	010417-U02	10497	12454	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-hCD19-Bu12-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 и CD19	010417-V07	10498	12455	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-hCD19-Bu12-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL и CD19	010417-W08	10499	12456	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-FMC64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 и CD19	010417-X02	10500	12457	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-FMC64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
MPL и CD19	010417-Y05	10501	12458	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MPL-175-scFv-EAAAK-huFMC63-11-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CS1 и CD19	010417-Z03	10502	12459	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-HuLuc64-EAAAK-huFMC63-11-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD33	010417-B04	10503	12460	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-CD33-AF5-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CS1	010417-C03	10504	12461	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-huLuc64-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и MPL	010417-E08	10505	12462	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-MPL-175-MYC-

				[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и BCMA	010417-F05	10506	12463	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-BCMA-ET-40-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD20	010417-G08	10507	12464	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-hCD19-Bu12-EAAAK-CD20-2F2-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD20	010417-H01	10508	12465	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-huFMC63-11-EAAAK-CD20-2F2-scFv-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19	012417A01	10509	12466	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	012417-O06	10510	12467	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[пре-TCRa-del48]-F-F2A-PAC
CD19	022217-E01	10511	12468	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	022217-F01	10512	12469	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	013117-K04	10513	12470	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-ter-sal-DWPRE-K04
CD19	020717-P08	10514	12471	CD19-huSJ25C1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19-huSJ25C1-vH-IgG1-стебель2-MYC4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	010417-F05	10515	12472	CD8SP-CD19-Medi-3649-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD33	030217-E05	10516	12473	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-

				huMy9-6-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и Lym1	030217-J05	10517	12474	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym1-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и Lym2	030217-K05	10518	12475	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CS1	030217-A05	10519	12476	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc64-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD20	030217-D02	10520	12477	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD38	030217-G04	10521	12478	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD38-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD33	030217-H02	10522	12479	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-AF5-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19 и CD123	030217-I05	10523	12480	CD8SP-hCD19-Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL-scFV-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac
CD19	071417-G01	10524	12481	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD20	071417-H01	10525	12482	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19 и CD22	071417-I05	10526	12483	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	071417-J01	10527	12484	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-MOR0028-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD22	071417-N04	10528	12485	CD8SP-Bu12-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19	071417-O08	10529	12486	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	071417-Q05	10530	12487	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 и CD22	071417-S05	10531	12488	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 и CD22	071417-T06	10532	12489	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD22	080217-N07	10533	12490	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-HA22-vH-Kcoil-CD20-2F2-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19	080217-G04	10534	12491	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-HuFMC63-11-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-HuFMC63-11-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD20	080217-H02	10535	12492	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD20-2F2-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-CD20-2F2-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

CD19	080217-M02	10536	12493	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-MOR0028-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-MOR0028-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD22	080217-O08	10537	12494	CD8SP-HA22-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-HA22-vH-Kcoil-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19 и CD22	080217-L08	10538	12495	CD8SP-FMC63-vL-Ecoil-CD22-5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-IgH-SP-FMC63-vH-Kcoil-CD22-5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19		10539	12496	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10540	12497	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRg]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRd]
CD19		10541	12498	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[пре-TCRa-Del48]
CD19		10542	12499	CD8SP-EUK5-13-vL-IgCL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-T48C-opt]
CD19		10543	12500	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EUK5-13-vL-Gly-Ser-линкер-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10544	12501	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EUK5-13-vL-Gly-Ser-линкер-EUK5-13-vH-IgG1-CH1-[пре-TCRa-Del48]
CD19		10545	12502	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
CD19		10546	12503	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-

				FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10547	12504	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRg]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRd]
CD19		10548	12505	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[пре-TCRa-Del48]
CD19		10549	12506	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-IgCL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-T48C-opt]
CD19		10550	12507	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-линкер-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[hTCRa-CSDVP]
CD19		10551	12508	CD8SP-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-FMC65-1-vL-Gly-Ser-линкер-hu-FMC65-1-vH-IgG1-CH1-[пре-TCRa-Del48]
CD19	041117-M04	10552	12509	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC.M04
CD19	041117-N06	10553	12510	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC.N06
CD19	042117-A05	10554	12511	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC.A05
CD19	042117-B01	10555	12512	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-

				CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC.B01
CD19	042117-D01	10556	12513	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-FF2A-PAC.D01
CD19	042517-X04	10557	12514	CD8SP-FMC63-vL-V5-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-28z-opt2-F-F2A-PAC
CD19	050417-F08	10558	12515	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC
CD19	050417-H08	10559	12516	CD8SP-FMC63-vL-V5-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt2-F2A-PAC
CD19	051217-O01	10560	12517	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-BB-CD3e-CP-opt2-F2A-PAC
CD19	050517-C07	10561	12518	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC
CD19	050517-D07	10562	12519	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC.D07
CD19	050517-E07	10563	12520	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-FF2A-PAC
CD19	051217-S02	10564	12521	CD8SP-FMC63-vL-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-SP-

				FMC63-vH-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-PAC
CD19	053117-A01	10565	12522	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	053117-F01	10566	12523	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	053117-G01	10567	12524	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC.G01
CD19	053117-H06	10568	12525	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTM-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC
CD19	050917-K01	10569	12526	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTM-28z-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRaECDn-CD3zECDTM-28z-opt2]
CD19	062017-I03	10570	12527	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-[hTCRaECD-CSDVPn-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-v2-[hTCRbECD-KAC-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-PAC
CD19	010717-A06	10571	12528	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRaECD-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19	010717-B06	10572	12529	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2]-F-F2A-PAC
CD19	070517-G02	10573	12530	CD8SP-npe-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP-CD19-hu-mRO05-1-scFv-V5-

				[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
PTK7	071217-D03	10574	12531	CD8SP-пре-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP--PTK7-12C6a-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
MPL	071217-I06	10575	12532	CD8SP-пре-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP-Hu161-2-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac
CD38 и BCMA	080817-B09	10576	12533	CD8SP-CD38-717-vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-346-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
CD19 и CD20	080817-C09	10577	12534	CD8SP-CD19-vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA и CD38	080817-D09	10578	12535	CD8SP-BCMA348vHH-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD38-331-vHH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA	072717-G01	10579	12536	CD8sp-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-R1-BCMA948-PG4SP-BCMA972-Ecoilx4-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
Хлоридный канал		10580	12537	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLTX23-Myc-[hTCRa-CSDVP]
Хлоридный канал		10581	12538	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-CLTX-V5-[hTCRb-S57C-opt1]
Хлоридный канал		10582	12539	CD8SP-CLTX-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CLTX23-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
ПСМА		10583	12540	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-1-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА		10584	12541	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-1-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC

ПСМА		10585	12542	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-IgHSP-ПСМА-центирин-1-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
ПСМА		10586	12543	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-1-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
ПСМА		10587	12544	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-2-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА		10588	12545	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-2-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
ПСМА		10589	12546	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-IgHSP-ПСМА-центирин-2-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
ПСМА		10590	12547	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-2-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
ПСМА		10591	12548	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-3-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
ПСМА		10592	12549	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-3-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
ПСМА		10593	12550	CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-IgHSP-ПСМА-центирин-3-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC
ПСМА		10594	12551	CD8SP-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-IgHSP-ПСМА-центирин-3-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
рЭФР и cMET		10595	12552	CD8SP-рЭФР-центирин-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-cMET-центирин-Myc-[hTCRa-CSDVP]
CD19		18231	18239	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-S15C-SDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-hTCRb-E15C-KAIAH]
CD19		18232	18240	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-S15C-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-

				hTCRb-E15C-KACIAH]
IL1RAP		18242	18261	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-Mlu-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-Xba-PAC
IL1RAP		18243	18262	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18244	18263	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18245	18264	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18246	18265	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-hu-IL1RAP-CANO4-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18247	18266	CD8SP-hu-IL1RAP-CANO4-scFv-Myc-CD8TM-BBz
IL1RAP		18248	18267	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-Mlu-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC
IL1RAP		18249	18268	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP	112017-L02	18250	18269	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL1RAP-IAPB57-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18251	18270	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB57-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18252	18271	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-IL1RAP-

				IAPB57-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18253	18272	CD8SP-IL1RAP-IAPB57-scFv-Myc-CD8TM-BBz
IL1RAP		18254	18273	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-Mlu-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC-
IL1RAP		18255	18274	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP	111517-E06	18256	18275	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-IL1RAP-IAPB63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18257	18276	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18258	18277	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-vL-V5-[hTCRg1-opt]-F-P2A-SP-IL1RAP-IAPB63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC
IL1RAP		18259	18278	CD8SP-IL1RAP-IAPB63-scFv-Myc-CD8TM-BBz
Ig Fc		18899	18900	CD16-V158-v1-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-MYC-[hTCRa-CSDVP}-F-F2A-Pac
BCMA		18900	18901	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-APRIL-CD8-Стебель-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
BCMA		18901	18902	CD8SP-APRIL-CD8-стебель-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC

[00319] Таблица 7I - слитые антигенные конструкции с LUC

ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	SEQ ID (Белок)	НАЗВАНИЕ
082214-Z01	10405	12362	MPL-ECD-GGSG-Nluc-AcV5
062615-C04	10406	12363	CD19-ECD-GGSG-NLuc-AcV5

	10407	12364	CD19-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-A02	10408	12365	CD33-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-C02	10409	12366	CD138-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-D02	10410	12367	Synth-CD123-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
062816-G02	10411	12368	CDH1-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
082616-C07	10412	12369	CD200R-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
081716-R07	10413	12370	GPNMB-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
082216-S02	10414	12371	PTK7-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
062816-B06	10415	12372	CD34-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-F08	10416	12373	EpCAM-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-I04	10417	12374	CD20-ECx2-ECD-GGSG-TurboLuc16-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-J14	10418	12375	CD20-ECx1-ECD-GGSG-TurboLuc16-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
082616-B03	10419	12376	hCD22v5-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
062816-C06	10420	12377	TSHR-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
060816-E01	10421	12378	EGFRviii-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
103116-Q07	10422	12379	BCMA-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac
062816-A01	10423	12380	CS1-ECD-GGSG-NLuc-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac

112316-Q02	10424	12381	CD8SP-(белок L)-GGSG-NLuc-4×FLAG-x2STREP-8×His-T2A-PAC
101916-P03	10425	12382	CD8SP-(белок L)-GGSG-NLuc-4xFLAG-x2STREP-8×His-T2A-PAC

[00320] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена выделенный молекула полипептида SIR, содержащая один или более антигенсвязывающих доменов (*например,* антитело или фрагмент антитела, лиганд или рецептор), которые связываются с антигенами согласно описанию в настоящем документе и соединены с одной или более константных цепей Т-клеточного рецептора.

[00321] Согласно некоторым вариантам реализации SIR может содержать единственный полипептид или состоять из единственного полипептида, который содержит единственный антигенсвязывающий домен, присоединенный к NH2-концу единственной константной цепи Т-клеточного рецептора (класс 1). Конструкция, кодирующая пример SIR класса 1, представлен клоном с ID NO: 051216-F04. Последовательность нуклеиновой кислоты кодируемого SIR приведена в SEQ ID NO: 1023 и последовательность аминокислот кодируемого SIR соответствует SEQ ID NO: 3258.

[00322] Согласно некоторым вариантам реализации SIR содержит два полипептида или состоит из двух полипептидов, при сборке которых получают функциональный SIR (класса 2). Каждый из полипептидов такого SIR класса 2 с двойной цепью содержит константную цепь Т-клеточного рецептора и содержит (как в классе 2A) антигенсвязывающий домен или не содержит (как в классе 2B) антигенсвязывающего домена. В SIR класса 2A каждый из антигенсвязывающих доменов соединен с N-концом отдельной константной цепи Т-клеточного рецептора. Например, антигенсвязывающий домен 1 (*например* фрагмент vL антитела) соединен с константной цепью Т-клеточного рецептора бета (TCRβ), образуя функциональную полипептидную единицу 1, а антигенсвязывающий домен 2 (фрагмент vH антитела) соединен с константной цепью Т-клеточного рецептора α (TCRα), образуя функциональную полипептидную единицу 2. Две функциональные полипептидные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же

клетке и спаривают между собой для придания им функциональной активности. Следует отметить, что каждый из указанных антигенсвязывающих доменов может, в свою очередь, быть биспецифическим или мультиспецифическим, позволяя таким образом нацеливать SIR класса 2 более чем на 2 антигена. Пример SIR класса 2A, который нацелен на CD19, представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102615-C08) [SEQ ID NO: 1200]. Последовательность нуклеиновой кислоты указанного SIR приведена в SEQ ID NO: 1200, а последовательность аминокислот соответствует SEQ ID NO: 3435. В указанном SIR фрагмент vL, происходящий из FMC63, моноклонального антитела к CD19, присоединен к константной области мутантной (KACIAH) формы цепи TCRb человека линкером, тогда как фрагмент vH, происходящий из моноклонального антитела FMC63, присоединен линкером к константной области мутантной (CSDVP) цепи TCRα человека.

[00323] Согласно некоторым вариантам реализации двойная полипептидная цепь SIR содержит антигенсвязывающий домен или состоит из антигенсвязывающего домена, который присоединен к NH2-концу только одной константной цепи Т-клеточного рецептора (функциональная полипептидная единица 1), но коэкспрессируется с второй константной цепью Т-клеточного рецептора. Такие SIR называют SIR класса 2B. Назначение второй константной цепи Т-клеточного рецептора в таких SIR класса 2B заключается в облегчении экспрессии на поверхности клеток функциональной полипептидной единицы 1 (*т.е.* антигенсвязывающего домена 1, соединенного с константной цепью Т-клеточного рецептора). Соответственно, вторая константная цепь Т-клеточного рецептора в SIR класса 2B может быть экспрессирована отдельно или экспрессирована в виде слитого белка, несущего эпитопную метку (*например*, MYC, V5, AcV5, G4Sx2, StrepTagII и т.п.), или экспрессирована в виде слитого белка, несущего любой нерелевантный фрагмент белка (*например*, фрагмент vL или vH), при условии, что указанный нерелевантный белок не влияет на сборку и функцию функциональной единицы 1. Например, SIR класса 2B может

содержать антигенсвязывающий домен или состоять из антигенсвязывающего домена 1, который соединен с константной цепью Т-клеточного рецептора альфа (TCRα), образуя функциональную полипептидную единицу 1, и пустую (*т.е.* без антигенсвязывающего домена) константную цепь Т-клеточного рецептора β (TCRβ), образующую функциональную полипептидную единицу 2. Две функциональные полипептидные единицы таких SIR коэкспрессируют в одной и той же клетке. Конструкция, кодирующая пример SIR класса 2B, представлена CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620]. Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот кодируемого SIR соответствуют SEQ ID NO: 1620 и SEQ ID NO: 3855, соответственно.

[00324] Согласно некоторым вариантам реализации две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2B коэкспрессируют в клетке с использованием разных векторов. Согласно некоторым вариантам реализации две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2B коэкспрессируют в клетке с использованием одного вектора, который задействует два отдельных регуляторных элемента (*например,* промоторы) для кодирования двух полинуклеотидов, кодирующих указанные две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2. Согласно некоторым вариантам реализации две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2B коэкспрессируют в клетке с использованием одного вектора, который задействует единственный промотор для экспрессии полинуклеотида, содержащего последовательность IRES, разделяющую нуклеотидные фрагменты, кодирующие указанные два полипептида SIR. Согласно некоторым вариантам реализации две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2B коэкспрессируют в клетке с использованием одного вектора, который задействует единственный промотор для экспрессии полинуклеотида, кодирующего единственный полипептид, содержащий расщепляемый линкер (*например* F2A, T2A, E2A, P2A, фурин-SGSG-F2A, фурин-SGSG-T2A, фурин-SGSG-E2A, фурин-SGSG-P2A *и т.п.).* Итоговая мРНК кодирует единственный полипептид, из которого затем получают две функциональные

полипептидные единицы SIR. Согласно некоторым вариантам реализации две функциональные полипептидные единицы SIR класса 2B коэкспрессируют с применением трансфекции единственной последовательностью мРНК, которая кодирует обе функциональные полипептидные единицы, тогда как согласно другим вариантам реализации указанные две функциональные полипептидные единицы коэкспрессируют путем трансфекции двумя разными последовательностями мРНК, каждая из которых кодирует одну функциональную полипептидную единицу. Согласно некоторым вариантам реализации указанный вектор или мРНК, кодирующий(ая) SIR, может кодировать дополнительные гены/белки (терапевтический контроль, ингибиторные молекулы, вспомогательные модули *и т.п.)*, которые могут быть отделены от кодирующих SIR последовательностей с помощью IRES или расщепляемых линкеров, или их комбинации. Согласно другому варианту реализации терапевтический контроль или вспомогательный модуль, или они оба могут быть экспрессированы в клетке, в которой экспрессируется SIR, с применением отдельного вектора или мРНК. Примеры терапевтического контроля приведены в **таблице 8** (SEQ ID NO: 3070-3076). Следует понимать, что терапевтический контроль или вспомогательные модули не имеют существенного значения для функции SIR, и любой SIR согласно указанному варианту реализации может применяться без терапевтического контроля или вспомогательных модулей. Например, кассета устойчивости к антибиотику, такая как PAC (ген устойчивости к пуромицину), может быть удалена из кодирующих SIR векторов согласно настоящему изобретению без нарушения функциональности SIR.

[00325] Также предложены функциональные варианты SIR, описанных в настоящем документе, имеющие последовательности, по существу идентичные или в значимой степени идентичные исходному SIR или сходные с исходным SIR, сохраняющие биологическую активность SIR, вариант которого они собой представляют. Функциональные варианты охватывают, например, варианты SIR, описанных в настоящем документе (исходных SIR), которые сохраняют способность распознавать целевые клетки в аналогичной степени, той же степени или в большей степени по сравнению с

исходным SIR. Функциональный вариант может, например, иметь последовательность аминокислот, по меньшей мере приблизительно на 30%, приблизительно на 50%, приблизительно на 75%, приблизительно на 80%, приблизительно на 85%, приблизительно 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%), приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или более идентичную последовательность аминокислот исходного SIR.

[00326] Функциональный вариант может, например, содержать последовательность аминокислот исходного SIR по меньшей мере с одной консервативной заменой аминокислоты. В альтернативном или дополнительном варианте функциональные варианты могут содержать последовательность аминокислот исходного SIR по меньшей мере с одной неконсервативной заменой аминокислоты. В указанном случае предпочтительно, чтобы указанная неконсервативная замена аминокислоты не влияла на биологическую активность или не ингибировала биологическую активность указанного функционального варианта. Неконсервативная замена аминокислоты может усиливать биологическую активность функционального варианта, таким образом, что биологическая активность функционального варианта увеличивается по сравнению с исходным CAR.

[00327] SIR (в том числе их функциональные части и функциональные варианты) могут иметь любую длину, *т.е.* могут содержать любое число аминокислот, при условии, что указанные SIR (или их функциональные части и функциональные варианты) сохраняют биологическую активность, *например,* способность специфически связываться с антигеном, детектировать пораженные заболеванием клетки млекопитающего или лечить или предотвращать заболевание у млекопитающего, и т.п. Например, длина SIR может составлять от приблизительно 300 до приблизительно 5000 аминокислот, например, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 или более аминокислот.

[00328] SIR (в том числе их функциональные части и функциональные варианты согласно настоящему описанию) могут содержать синтетические аминокислоты вместо одной или более

встречающихся в природе аминокислот. Такие синтетические аминокислоты известны в данной области техники, и включают, например, аминоциклогексанкарбоновую кислоту, норлейцин, а-амино-н-декановую кислоту, гомосерин, S-ацетиламинометилцистеин, транс-3- и транс-4-гидроксипролин, 4- аминофенилаланин, 4-нитрофенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 4-карбоксифенилаланин, β-фенилсерин, β-гидроксифенилаланин, фенилглицин, α-нафтилаланин, циклогексилаланин, циклогексилглицин, индолин-2-карбоновую кислоту, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, аминомалоновую кислоту, аминомалоновой кислоты моноамид, N'-бензил-N'-метил-лизин, N',N'-дибензил-лизин, 6-гидроксилизин, орнитин, α-аминоциклопентанкарбоновую кислоту, α-аминоциклогексанкарбоновую кислоту, ос-аминоциклогептанкарбоновую кислоту, -(2-амино-2-норборнан)-карбоновую кислоту, γ-диаминомасляную кислоту, α,β-диаминопропионовую кислоту, гомофенилаланин и α-трет-бутилглицин.

[00329] SIR (в том числе их функциональные части и функциональные варианты) могут быть гликозилированы, амидированы, карбоксилированы, фосфорилированы, эстерифицированы, N-ацилированы, циклизованы посредством, *например,* дисульфидного мостика, или преобразованы в соль присоединения кислоты, и/или необязательно димеризованы, или полимеризованы, или конъюгированы.

[00330] Согласно настоящему изобретению предложена рекомбинантная конструкция нуклеиновой кислоты, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую SIR, отличающаяся тем, что указанная молекула нуклеиновой кислоты содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более антигенсвязывающих доменов, причем последовательности нуклеотидов, кодирующие каждый из указанных антигенсвязывающих доменов, расположены непрерывно и внутри одной рамки считывания с последовательностями нуклеиновых кислот, кодирующими константную цепь Т-клеточного рецептора. Примеры константной цепи Т-клеточного рецептора, которая может быть использована при

конструировании SIR, включают, не ограничиваясь перечисленными, константную цепь TCRα, TCRβ1, TCRβ2, TCRγ, TCRδ, пре-TCRα; и ее варианты и мутанты (см., например, **таблицы 1-3**). В некоторых случаях SIR могут содержать комбинацию константных цепей TCRα, TCRβ1, TCRβ2, TCRγ, TCRδ, пре-TCRα, и т.п. Согласно настоящему изобретению предложены SIR, содержащие пару константных цепей TCR, выбранных из TCRα и TCRβ1, TCRα и TCRβ2, пре-TCRα и TCRβ1, пре-TCRα и TCRβ2, и TCRγ и TCRδ. Согласно настоящему изобретению предложены константные цепи TCR, слитые с цепью CD3z, которые могут замещать константные цепи TCR при конструировании SIR. Кроме того, в константной цепи пре-TCRα человека в SIR отсутствуют 48 карбоксиконцевых аминокислот константной цепи пре-TCRα человека дикого типа. Последовательность аминокислот пре-TCRα, где отсутствуют 48 карбоксиконцевых аминокислот, приведена в SEQ ID NO: 3048.

[00331] Согласно настоящему изобретению также предложен вектор или векторы, содержащие последовательность или последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующая(ие) SIR, описанный в настоящем документе. Согласно одному варианту реализации указанный SIR кодирует единственный вектор. Согласно другому варианту реализации указанный SIR кодирует более чем один вектор. Согласно еще одному варианту реализации каждую из двух функциональных полипептидных единиц кодирует отдельный вектор или отдельные нуклеиновые кислоты. Согласно одному варианту реализации указанные две функциональные полипептидные единицы SIR кодирует единственный вектор или единственная нуклеиновая кислота. Согласно одному варианту реализации указанный вектор или векторы выбраны из ДНК-вектора(ов), РНК-вектора (векторов), плазмид(ы), лентивирусного вектора (векторов), аденовирусного вектора (векторов), ретровирусного вектора (векторов), бакуловирусного вектора (векторов), вектора (векторов) на основе транспозона «Спящая красавица» или транспозон(ы) PiggyBac. Согласно одному варианту реализации указанный вектор представляет собой лентивирусный вектор или ретровирусный вектор. Согласно другому варианту реализации

указанный вектор представляет собой вектор на основе транспозона «Спящая красавица». Последовательности нуклеиновых кислот нескольких примеров векторов приведены в SEQ ID NO: 870-876. Векторы pLenti-EF1α (SEQ ID NO: 870) и pLenti-EF1α-DWPRE (SEQ ID NO: 871) представляют собой пустые лентивирусные векторы, отличие которых состоит в отсутствии в pLenti-EF1α-DWPRE области WPRE. Кодирующая последовательность SIR согласно настоящему описанию может быть клонирована в указанные векторы между сайтами Nhe I и Sal I. Вектор MSCV-Bgl2-AvrII-Bam-EcoR1-Xho-BstB1-Mlu-Sal-ClaI.I03 (SEQ ID NO: 872) представляет собой ретровирусный вектор, и кодирующая последовательность SIR согласно настоящему описанию может быть клонирована в сайт множественного клонирования указанного вектора. Вектор MSCV-FMC63vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-2-Spe-FMC63vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-Pac.N01 (SEQ ID NO: 873) также представляет собой ретровирусный вектор, в котором уже присутствует кодирующая последовательность SIR. Кодирующая последовательность SIR согласно настоящему описанию может быть клонирована в указанный вектор путем удаления существующего SIR и инсерции нуклеиновой кислоты, кодирующей новый SIR. Вектор pSBbi-Pur (SEQ ID NO: 874) представляет собой вектор на основе транспозона «Спящая красавица». Векторы pSBbi-pur-EF1-FMC63vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-Xba.B01 (SEQ ID NO: 875) и pSBbi-pur-EF1-Nhe-FMC63vL-Xho-V5-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-Spe-FMC63vH-Mlu-MYC-[TCRa-T48C-opt]-F2A-MCS-I01 (SEQ ID NO: 876) представляют собой векторы на основе транспозона «Спящая красавица», содержащие нуклеиновые кислоты SIR, которые могут применяться для субклонирования SIR согласно настоящему описанию после удаления существующего SIR с применением стандартных методик рекомбинантной ДНК, известных в данной области техники.

[00332] Настоящим изобретением также предусмотрена конструкция РНК, которой может быть прямо трансфицирована клетка. Способ получения мРНК для применения при трансфекции включает *in vitro* транскрипцию (IVT) матрицы со специально разработанными праймерами с последующим добавлением поли-А для

получения конструкции, содержащей нетранслируемую 3'- и 5'-последовательность («UTR») (*например,* 3' и/или 5' UTR, описанные в настоящем документе), 5′-кэп (*например,* 5′-кэп, описанный в настоящем документе) и/или участок внутренней посадки рибосомы (IRES) (*например,* IRES, описанный в настоящем документе), нуклеиновую кислоту, подлежащую экспрессии, и концевой поли-А-фрагмент, как правило, длиной 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 860 и 861). Полученной таким образом РНК можно эффективно трансфицировать разные виды клеток. Согласно одному варианту реализации матрица включает последовательности SIR. Согласно одному варианту реализации РНК-вектором с SIR трансдуцируют клетку, *например,* Т-клетку или NK-клетку, путем электропорации. Согласно другому варианту реализации РНК-вектором с SIR трансдуцируют клетку, *например,* Т-клетку или NK-клетку, вызывая транзиентные повреждения клеточной мембраны с применением микрофлюидного устройства. Разные цепи (или функциональные полипептидные единицы) SIR могут быть также введены в клетку с применением одного или более векторов, или комбинации разных векторов или методик. Например, векторы с ID клона NO: 050216-T02 и ID клона NO: 050216-S08 кодируют последовательность SEQ ID NO: 913 (CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC), которая содержит функциональную полипептидную единицу 1 SIR, в которой цепь FMC63-vL соединена с цепью hTCRb-KACIAH линкером V5. Указанные векторы также экспрессируют ген устойчивости к пуромицину (PAC). Векторы с ID клона NO: 041916-A02 и 041916-B03 кодируют последовательность SEQ ID NO: 997 (CD8SP-FMC63-vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-BlastR), которая содержит функциональную полипептидную единицу 2 SIR, где цепь FMC63-vH соединена с цепью hTCRa-CSDVP линкером MYC. Указанные векторы также экспрессируют ген устойчивости к бластицидину (BlastR). Клетки могут быть инфицированы лентивирусами, кодирующими SEQ ID NO: 913 и SEQ ID NO: 997, либо одновременно, либо последовательно, и затем необязательно отобраны по устойчивости и к пуромицину, и к бластицидину для обогащения по клеткам с двойной инфекцией. Клетки, инфицированные обоими вирусами, экспрессируют обе

функциональные полипептидные единицы, сборка которых затем обеспечивает экспрессию функционального SIR на поверхности клеток. Согласно другому варианту реализации одна цепь или функциональная полипептидная единица SIR может быть введена с применением ретровирусного вектора, тогда как другую функциональную полипептидную единицу вводят с применением лентивирусного вектора. Согласно другому аспекту одну функциональную полипептидную единицу вводят с использованием лентивирусного вектора, тогда как другую функциональную полипептидную единицу вводят с применением транспозона «Спящая красавица». Согласно еще одному аспекту одну функциональную полипептидную единицу вводят с использованием лентивирусного вектора, тогда как другую функциональную полипептидную единицу вводят с применением трансфекции РНК. Согласно еще одному аспекту одну функциональную полипептидную единицу продуцируют в клетке путем генетической рекомбинации в эндогенном локусе цепи TCR с применением методик нацеливания на гены, известных в данной области техники, тогда как другую функциональную полипептидную единицу вводят с применением лентивирусного или ретровирусного вектора.

[00333] РНК может быть введена в целевые клетки с применением любых из ряда различных способов, например, коммерчески доступных способов, которые включают, не ограничиваясь перечисленными, электропорацию (Amaxa Nucleofector-II (Amaxa Biosystems, Кельн, Германия)), (ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Бостон, Массачусетс) или Gene Pulser II (BioRad, Денвер, Колорадо), Multiporator (Eppendort, Гамбург, Германия), опосредованную катионными липосомами трансфекцию с использованием липофекции, инкапсуляции в полимерах, опосредованной пептидами трансфекции или систем биолистической доставки частиц, таких как «генные пушки», (см., например, Nishikawa, *et al.* Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001) или транзиентных повреждений клеточных мембран с применением микрофлюидного устройства (см., например, патентные заявки WO 2013/059343 A1 и PCT/US2012/060646).

[00334] Согласно некоторым вариантам реализации указанный

невирусный способ включает применение транспозона (также называемого транспозируемым элементом). Согласно некоторым вариантам реализации а транспозон представляет собой фрагмент ДНК, который может инсертироваться в некоторую локацию в геноме, например, фрагмент ДНК, который способен к саморепликации и инсертированию копии в геном, или фрагмент ДНК, который может быть сплайсирован из более длинной нуклеиновой кислоты и инсертирован в другое место в геноме. Например, транспозон содержит последовательность ДНК, состоящую из инвертированных повторов, фланкирующих гены для транспозиции.

[00335] Примеры способов доставки нуклеиновой кислоты с применением транспозона включают транспозонную систему «Спящая красавица» (SBTS) и транспозонную систему PiggyBac (PB). См., например, источники: Aronovich *et al.* Hum. Mol. Genet. 20.R1(2011):R14-20; Singh *et al.* Cancer Res. 15(2008):2961-2971; Huang *et al.* Mol. Ther. 16(2008):580-589; Grabundzija *et al.* Mol. Ther. 18(2010):1200-1209; Kebriaei *et al.* Blood. 122.21(2013):166; Williams. Molecular Therapy 16.9(2008): 1515-16; Bell *et al.* Nat. Protoc. 2.12(2007):3153-65; и Ding *et al.* Cell. 122.3(2005):473-83, включенные в настоящий документ посредством ссылки.

[00336] SBTS включает два компонента: 1) транспозон, содержащий трансген и 2) источник фермента транспозазы. Транспозаза может транспонировать транспозон с плазмиды-носителя (или другой донорной ДНК) в целевую ДНК, такую как хромосома/геном клетки-хозяина. Например, транспозаза связывается с плазмидой-носителем/донорной ДНК, вырезает транспозон (в том числе трансген(ы)) из плазмиды и инсертирует его в геном клетки-хозяина. См., например, Aronovich *et al. выше.*

[00337] Примеры транспозонов включают транспозон на основе pT2. См., например, источники: Grabundzija *et al.* Nucleic Acids Res. 41.3(2013): 1829-47; и Singh *et al.* Cancer Res. 68.8(2008): 2961-2971, включенные в настоящий документ посредством ссылки. Последовательности нуклеиновых кислот примеров транспозонов приведены в SEQ ID NO: 874 и SEQ ID NO: 875. Примеры транспозаз

включают транспозазу типа Tc 1/Mariner, *например,* транспозазу SB 10 или транспозазу SB 11 (гиперактивную транспозазу, которая может быть экспрессирована, *например,* с промотора цитомегаловируса). См., например, источники Aronovich *et al.*; Kebriaei *et al.*; и Grabundzija *et al.*, включенные в настоящий документ посредством ссылки.

[00338] Применение SBTS позволяет провести эффективные интеграцию и экспрессию трансгена, *например,* нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, описанный в настоящем документе. В настоящем изобретении предложены способы получения клетки, *например,* Т-клетки, или NKT-клетки, или стволовой клетки, или иПСК, или синтетической Т-клетки, которая стабильно экспрессирует SIR, описанный в настоящем документе, *например,* с применением транспозонной системы, такой как SBTS.

[00339] В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, согласно некоторым вариантам реализации одна или более нуклеиновых кислот, *например,* плазмиды, содержащие компоненты SBTS, доставляют в клетку (*например,* Т-клетку, или NKT-клетку, или стволовую клетку, или иПСК, или синтетическую Т-клетку). Например, указанную нуклеиновую кислоту или кислоты доставляют с применением стандартных способов доставки нуклеиновых кислот (*например,* плазмидной ДНК), *например,* способов, описанных в настоящем документе, *например,* электропорации, трансфекции или липофекции. Согласно некоторым вариантам реализации указанная нуклеиновая кислота содержит транспозон, содержащий трансген, *например,* нуклеиновую кислоту, кодирующую SIR, описанный в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации указанная нуклеиновая кислота содержит транспозон, содержащий трансген (*например,* нуклеиновую кислоту, кодирующую SIR, описанный в настоящем документе), а также последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую фермент транспозазу. Согласно другим вариантам реализации предложена система с двумя нуклеиновыми кислотами, *например,* система с двумя плазмидами, *например,* где первая плазмида содержит транспозон, содержащий трансген, а вторая плазмида содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую фермент

транспозазу. Например, указанные первую и вторую нуклеиновые кислоты совместно доставляют в клетку-хозяина.

[00340] Согласно некоторым вариантам реализации получают клетки, *например,* Т-клетки, или NKT-клетки, или стволовые клетки, или иПСК, или синтетические Т-клетки, которые экспрессируют SIR, описанный в настоящем документе, используя комбинацию инсертирования генов с применением SBTS и генетического редактирования с применением нуклеазы (*например,* нуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN), подобных активаторам транскрипции эффекторных нуклеаз (TALEN), системы CRISPR/Cas или сконструированных мегануклеазных реконструированных хоуминг-эндонуклеаз).

[00341] Согласно некоторым вариантам реализации применение невирусного способа доставки позволяет обеспечить перепрограммирование клеток, *например,* Т-клеток, или NKT-клеток, или стволовых клеток, или иПСК, или синтетической Т-клетки, и прямо инфузировать клетки субъекту. Преимущества невирусных векторов включают, не ограничиваясь перечисленными, простоту и относительно низкую стоимость получения достаточных количеств, необходимых для популяции пациентов, стабильность при хранении и отсутствие иммуногенности.

[00342] Согласно некоторым вариантам реализации вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую SIR, может дополнительно содержать последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую одну или более ингибиторных молекул. Неограничивающие примеры ингибиторных молекул, предусмотренных настоящим изобретением, включают, например, цитоплазматический домен inhKIR; трансмембранный домен, *например,* трансмембранный домен KIR; и ингибиторный цитоплазматический домен, *например,* домен ITIM, *например,* домен ITIM inhKIR. Согласно одному варианту реализации указанная ингибиторная молекула представляет собой inhKIR дикого типа или последовательность, по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95 или 99% гомологичную inhKIR дикого типа, или отличающуюся не более чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 остатков от inhKIR дикого типа; семейство цитоплазматических доменов

SLAM; трансмембранный домен, *например,* семейство трансмембранных доменов SLAM; и ингибиторный цитоплазматический домен, *например,* домен семейства SLAM, *например,* домен ITIM семейства SLAM. Согласно другому варианту реализации указанная ингибиторная молекула представляет собой представитель семейства SLAM дикого типа или последовательность, по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95 или 99% гомологичную последовательности представителя семейства SLAM дикого типа, или отличающуюся от нее не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 остатками.

[00343] Согласно некоторым вариантам реализации вектор согласно настоящему описанию может дополнительно содержать промотор. Неограничивающие примеры промотора включают, например, промотор EF-1, промотор генов CMV IE, промотор EF-1α, промотор убиквитина C, коровый промотор или фосфоглицераткиназный (PGK) промотор. Согласно некоторым вариантам реализации указанный промотор представляет собой промотор EF-1. Согласно дополнительным вариантам реализации промотор EF-1 содержит SEQ ID NO: 877. Согласно некоторым вариантам реализации указанный вектор представляет собой нуклеиновую кислоту РНК. Согласно некоторым вариантам реализации указанный вектор содержит поли(A) концевой фрагмент. Например, настоящим изобретением предусмотрен концевой поли(A)-фрагмент, содержащий приблизительно 150 аденозиновых оснований (SEQ ID NO: 860 - SEQ ID NO: 864). Согласно некоторым вариантам реализации указанный вектор содержит 3'UTR.

[00344] Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ получения клетки (*например,* иммунной эффекторной клетки или их популяции), включающий введение в клетку (*например,* путем трансдукции клетки), *например,* в Т-клетку, NKT-клетку, или стволовую клетку, или иПСК, или синтетическую Т-клетку, описанную в настоящем документе, вектора, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую SIR, *например,* SIR, описанный в настоящем документе; или нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу SIR, *например,* SIR, описанного в настоящем документе.

[00345] Указанная клетка может представлять собой иммунную эффекторную клетку (*например*, Т-клетку или NKT-клетку, или их комбинацию), или стволовую клетку /клетку-предшественник, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке, или синтетическую Т-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации клетка для применения в указанных способах является дефицитной по диацилглицеролкиназе (DGK) и/или Ikaros. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка для применения в указанных способах является дефицитной по константным цепям эндогенного Т-клеточного рецептора α, $\beta 1$, $\beta 2$, пре-TCRα, γ или δ или их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка для применения в указанных способах является дефицитной по HLA-антигенам. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка для применения в указанных способах является дефицитной по $\beta 2$-микроглобулину. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка для применения в указанных способах является дефицитной по экспрессии целевого антигена SIR. Например, SIR-экспрессирующая Т-клетка является дефицитной по эндогенному CD5, если указанный SIR направлен против CD5, или является дефицитной по константной цепи TCR-бета-1, если указанный SIR направлен против константной цепи TCR-бета-1, или является дефицитной по константной цепи TCR-бета-2, если указанный SIR направлен против TCR-бета-2, или является дефицитной по CS1, если указанный SIR направлен против CS1.

[00346] Согласно определенному варианту реализации введение молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, включает трансдукцию вектором, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую SIR, или трансфекцию молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, причем указанная молекула нуклеиновой кислоты представляет собой транскрибируемую *in vitro* РНК. Согласно некоторым вариантам реализации указанная молекула нуклеиновой кислоты кодирует два или более компонента SIR, и ее вводят путем трансдукции клетки более чем одним вектором или трансфекции двумя или более молекулами нуклеиновых кислот, кодирующими разные субъединицы SIR. Например, клетка может быть

трансдуцирована двумя отдельными векторами, каждый из которых кодирует одну из двух функциональных полипептидных единиц SIR. Примеры конструкции SIR, кодируемой двумя отдельными векторами, представлен лентивирусной конструкцией SIR 050216-S08, которая содержит последовательность SIR, соответствующую SEQ ID NO: 913, кодирующую фрагмент SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC, где фрагмент vL, происходящий из моноклонального антитела FMC63 к CD19, соединен с константной цепью hTCRb с мутацией KACIAH линкером V5. Указанная ФПЕ SIR соединена расщепляемым линкером F-P2A с геном PAC (устойчивости к пуромицину). Вектор для конструкции 050216-S08 представлен pLenti-EF1α (SEQ ID NO: 870). Лентивирусная конструкция с SIR 041916-A02 содержит последовательность SIR, соответствующую SEQ IDNO: 997, кодирующую фрагмент SIR CD8SP-FMC63-vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-BlastR, где фрагмент vH, происходящий из моноклонального антитела FMC63 к CD19, соединен с константной цепью hTCRa с мутацией CSDVP линкером MYC. Указанная ФПЕ SIR соединена расщепляемым линкером F-F2A с геном устойчивости к бластицидину. Вектор для конструкции 041916-A02 представлен pLenti-EF1α-DWPRE (SEQ ID NO: 871). Примеры селективных маркеров представлены в SEQ ID NO: 795 - SEQ ID NO: 801. Аналогичным образом, клетка может быть трансдуцирована двумя отдельными *in vitro* транскрибируемыми РНК, каждая из которых кодирует одну из двух функциональных полипептидных единиц SIR. Наряду с функциональными полипептидными единицами SIR каждая из указанных РНК может нести отличный селективный маркер или репортер (*например*, tEGFR, или CD34, или CNB30, или мутантный DHFR), которые могут быть использованы для отбора клеток, трансдуцированных обеими РНК и, соответственно, экспрессирующих обе функциональные полипептидные единицы указанного SIR.

[00347] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ дополнительно включает: a) получение популяции иммунных эффекторных клеток (*например,* Т-клеток или NK-клеток); и b) удаление Т-регуляторных клеток из указанной популяции, с получением таким образом популяции, истощенной по регуляторным

Т-клеткам; при этом этапы a) и b) осуществляют до введения нуклеиновой кислоты, кодирующей указанный SIR, в популяцию. Согласно вариантам реализации указанных способов регуляторные Т-клетки включают $CD25^+$ Т-клетки, и их удаляют из популяции клеток с применением антитела к CD25 или его фрагмента. Указанное антитело к CD25 или его фрагмент может быть присоединен(о) к субстрату, *например,* к грануле. Согласно другим вариантам реализации популяция иммунных эффекторных клеток, истощенная по регуляторным Т-клеткам, полученная на этапе (b), содержит менее чем 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% CD25+ клеток. Согласно другим дополнительным вариантам реализации указанный способ дополнительно включает: извлечение клеток, которые не содержат CD25, из популяции, экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген, для получения популяции, истощенной по регуляторным Т-клеткам и истощенной по содержащим ассоциированный с заболеванием антиген клеткам, до введения нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, в указанную популяцию. Ассоциированный с заболеванием антиген может быть выбран из CD19, CD30, CD123, CD20, CD22, CD33, CD138, BCMA, Lym1, Lym2, CD79b, CD170, CD179b, CD14 или CD11b или их комбинации.

[00348] Согласно другим вариантам реализации указанный способ дополнительно включает истощение популяции по клеткам, которые экспрессируют ингибитор контрольной точки, с получением популяции, истощенной по регуляторным Т-клеткам и клеткам с ингибиторными молекулами, до введения нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, в указанную популяцию. Ингибитор контрольной точки может быть выбран из CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM3, B7-H1, CD160, P1H, 2B4, CEACAM (*например,* CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), TIGIT, BTLA и LAIR1.

[00349] Согласно настоящему изобретению также предложены рекомбинантные клетки, *например,* иммунная эффекторная клетка (*например,* популяция клеток, *например,* популяция иммунных эффекторных клеток) и/или стволовая клетка (*например,* гематопоэтическая стволовая клетка, стволовая клетка периферической крови, происходящая из костного мозга стволовая клетка, иммунная стволовая клетка, индуцированная плюрипотентная

стволовая клетка или иПСК), содержащие молекулу нуклеиновой кислоты, молекулу полипептида SIR или вектор согласно описанию в настоящем документе.

[00350] Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка представляет собой иммунную клетку. Неограничивающие примеры иммунных клеток включают Т-клетки и NK-клетки. Кроме того, неограничивающие примеры Т-клеток включают Treg, CD8+ Т-клетки и CD4+ Т-клетки. Согласно одному варианту реализации указанная клетка представляет собой Т-клетку человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка представляет собой клетку человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка представляет собой клетку собаки.

[00351] Согласно одному варианту реализации указанная Т-клетка человека представляет собой Т-клетку, которая экспрессирует Р-гликопротеин ((P-gp или Pgp; MDR1, ABCB1, CD243). Согласно одному варианту реализации указанная Т-клетка человека представляет собой Т-клетку, которую слабо окрашивают красители, представляющие собой субстраты опосредованного Р-гликопротеином эффлюкса. Согласно одному варианту реализации указанная клетка представляет собой Т-клетку согласно описанию в заявке PCT/US2017/042248, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно некоторым вариантам реализации клетки, в которых отсутствует экспрессия p-gp или активность p-gp, удаляют из популяции.

[00352] Согласно некоторым вариантам реализации указанная клетка представляет собой Т-клетку, дефицитную по диацилглицеролкиназе (DGK) и/или Ikaros.

[00353] Согласно одному варианту реализации указанная клетка представляет собой Т-клетку, и указанная Т-клетка является дефицитной по одной или более эндогенным цепям Т-клеточного рецептора. Т-клетки, в которых стабильно отсутствует экспрессия функционального TCR в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены с применением разнообразных способов, таких как применение нуклеаз с цинковыми пальцами (ZFN), CRISP/Cas9 и мшРНК, нацеленных на эндогенные цепи Т-клеточного рецептора. Неограничивающий пример способа,

связанного с мшРНК, описан в источнике: US 2012/0321667A1, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Другой неограничивающий пример способа, связанного с элиминацией экспрессии эндогенного TCR с применением ZFN, нацеленных на константные области цепей α и β TCR описан в источнике: Torikai H et al (Blood, 119(24), June, 14 2012). Следует отметить, что согласно некоторым вариантам реализации SIR согласно настоящему изобретению содержат константные цепи TCR, которые были кодон-оптимизированы или разработаны таким образом, что их последовательности нуклеотидов отличаются от последовательностей эндогенных константных цепей TCR и, соответственно, избегают нацеливания CRISP/Cas9, ZFN и/или мшРНК, нацеленных на эндогенные константные цепи TCR.

[00354] Т-клетка, где отсутствует функциональный эндогенный TCR, может быть, *например,* сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала какого-либо функционального эндогенного TCR на поверхности, сконструирована таким образом, чтобы она не экспрессировала одну или более субъединиц (*например*, константных цепей эндогенных TCRα, TCRβ1, TCRβ2, TCRγ, TCRδ или пре-TCRα), которые содержит функциональный эндогенный TCR, или сконструирована таким образом, чтобы она продуцировала на поверхности функциональный эндогенный TCR на очень незначительном уровне. Как вариант, указанная Т-клетка может экспрессировать по существу поврежденный эндогенный TCR, *например,* за счет экспрессии мутированных или усеченных форм одной или более субъединиц TCR. Термин «по существу поврежденный TCR» означает, что указанный TCR не вызывает нежелательной иммунной реакции у хозяина. Немодифицированные TCR обычно плохо экспрессируются в первичных Т-клетках человека при эктопической экспрессии (*например*, с применением ретровирусных или лентивирусных векторов), что предполагает их неэффективную конкуренцию с эндогенными цепями TCR за экспрессию на поверхности клеток. Однако было показано, что оптимизация цепей TCR для эффективной трансляции в клетках человека приводит к лучшей экспрессии введенного TCR. Что еще важнее, эктопическая

экспрессия такого доминантного TCR предотвращала поверхностную экспрессию значительной доли репертуара эндогенных TCR в Т-клетках человека.

[00355] Согласно одному варианту реализации указанная клетка представляет собой стволовую клетку, и указанная стволовая клетка является дефицитной по одной или более из эндогенных цепей Т-клеточного рецептора. Согласно другому варианту реализации указанная клетка представляет собой стволовую клетку, в которой один или более целевых антигенов (*например,* MPL, CD33, CD123, CD19 и т.п.) SIR были делетированы или мутированы с получением формы, которую уже не распознает указанный SIR. Например, SIR, нацеленный на CD19, экспрессируется в стволовых клетках, которые сделаны дефицитными по CD19 с применением CRISP/Cas9 или нуклеаз с цинковыми пальцами, так что В-клетки, продуцируемые такими стволовыми клетками, не элиминируются Т-клетками, экспрессирующими нацеленный на CD19 SIR. Как вариант, SIR, нацеленный на CD19, экспрессируют в стволовых клетках, в которых эндогенный CD19 был мутирован с получением формы, на которую не нацелен SIR, с применением CRISP/Cas9 или нуклеаз с цинковыми пальцами, так что В-клетки, продуцируемые такими стволовыми клетками, не элиминируются Т-клетками, экспрессирующими нацеленный на CD19 SIR. Согласно другому варианту реализации указанный SIR экспрессируют в иммунных эффекторных клетках, и стволовые клетки от аутологичного или аллогенного донора генетически конструируют либо таким образом, чтобы в них отсутствовала экспрессия целевого антигена SIR, либо таким образом, чтобы они экспрессировали мутированную форму целевого антигена SIR, которую не распознает указанный SIR. Например, SIR, нацеленный на CD19, экспрессируют в Т-клетках, которые инфузируют пациенту наряду с аутологичными или аллогенными гематопоэтическими стволовыми клетками, которые сделаны дефицитными по CD19 с применением CRISP/Cas9 или нуклеаз с цинковыми пальцами, так что В-клетки, продуцируемые такими стволовыми клетками, не элиминируются Т-клетками, экспрессирующими нацеленный на CD19 SIR. Как вариант, SIR, нацеленный на CD19, экспрессируют в Т-

клетках, которые инфузируют пациенту наряду с аутологичными или аллогенными гематопоэтическими стволовыми клетками, в которых эндогенный CD19 был мутирован с получением формы, на которую не нацелен SIR, с применением CRISP/Cas9 или нуклеаз с цинковыми пальцами, так что B-клетки, продуцируемые такими стволовыми клетками, не элиминируются T-клетками, экспрессирующими нацеленный на CD19 SIR. Аналогичный способ может быть использован для мутации или элиминации других эндогенных антигенов (*например,* MPL, CD33, CD123 *и т.п.)* в стволовых клетках с применением мшРНК, CRISP/Cas9 или нуклеаз с цинковыми пальцами, у субъектов, получающих SIR-T-клетки, нацеленные на указанные антигены, для лечения специфических заболеваний, при которых указанные антигены экспрессируются на ассоциированных с заболеванием или вызывающих заболевание клетках.

[00356] T-клетки, или естественные киллерные клетки (NK), или стволовые клетки могут быть получены от субъекта. Термин «субъект» включает живые организмы, у которых может быть вызван иммунный ответ (*например,* млекопитающие). Примеры субъектов включают человека, обезьян, шимпанзе, собак, кошек, мышей, крыс и соответствующие трансгенные виды. T-клетки могут быть получены из ряда источников, в том числе мононуклеарных клеток периферической крови, костного мозга, ткани лимфатических узлов, пуповинной крови, ткани вилочковой железы, ткани из сайта инфекции, асцита, плеврального выпота, ткани селезенки и опухолей. T-клетки могут представлять собой тканерезидентные гамма-дельта T-клетки, которые могут быть культивированы и размножены *in vitro* до экспрессии SIR.

[00357] SIR-, и/или CAR-, и/или Ab-TCR-, и/или TRUC-, и/или cTCR-экспрессирующие иммунные эффекторные клетки могут быть размножены путем стимуляции белком L. Согласно одному аспекту белок L иммобилизован на гранулах или на другой поверхности, например, на планшете. Согласно одному аспекту белок L иммобилизован на тех же гранулах, что и антитело к CD3. Согласно одному аспекту белок L иммобилизован на тех же гранулах, что и антитело к CD28. Согласно одному аспекту белок L иммобилизован на гранулах, на которых иммобилизованы и антитело к CD3, и

антитело к CD28. Согласно одному аспекту белок L экспрессируется на поверхности искусственной антигенпрезентирующей клетки. Согласно одному аспекту белок L экспрессируется на поверхности искусственной антигенпрезентирующей клетки в сочетании с одной или более костимулирующих молекул. Согласно одному аспекту указанные костимулирующие молекулы включают одну или более молекулу из CD28, 41BB или OX40. Согласно одному аспекту клетка, экспрессирующая белок L на поверхности, представляет собой клетку млекопитающего. Согласно одному аспекту указанная клетка представляет собой клетку человека. Согласно одному аспекту указанная клетка представляет собой клетку 293FT. Согласно другому аспекту указанная клетка представляет собой клетки K562. Согласно одному аспекту белок L экспрессируется в указанной клетке стабильно. Согласно другому аспекту белок L экспрессируется в указанной клетке транзиентно. Белок L может быть экспрессирован в указанных клетках любым из способов, известных в данной области техники. Согласно одному аспекту экспрессирующие SIR, или CAR, или Ab-TCR, или TRUC, или cTCR иммунные эффекторные клетки размножают путем совместного культивирования с гранулами, покрытыми белком L, или АФЦ на протяжении периода, составляющего от 10 минут до нескольких дней или недель (или любого периода времени в диапазоне между указанными значениями).

[00358] Согласно определенным аспектам настоящего изобретения иммунные эффекторные клетки, *например,* Т-клетки, могут быть получены из дозы крови, взятой у субъекта, с применением любого числа методик, известных специалисту, например, разделения в Ficoll™. Согласно одному предпочтительному аспекту клетки из циркулирующей крови индивидуума получают путем афереза. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, в том числе Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядросодержащие лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Согласно одному аспекту клетки, собранные путем афереза, могут быть промыты для удаления фракции плазмы и, необязательно, помещены в подходящий буфер или среду для

последующих этапов обработки. Согласно одному варианту реализации указанные клетки промывают забуференным фосфатом солевым раствором (ФСБ). Согласно альтернативному варианту реализации указанный раствор для промывания не содержит кальция и может не содержать магния, или может не содержать многие или даже все дивалентные катионы.

[00359] Начальные этапы активации в отсутствие кальция может приводить к увеличенной активации. Как хорошо понимают специалисты в данной области техники, этап промывания может осуществляться с применением способов, известных специалистам в данной области техники, например, с применением полуавтоматизированной «проточной» центрифуги (например, процессора для обработки клеток Cobe 2991, Baxter CytoMate или Haemonetics Cell Saver 5) в соответствии с инструкциями изготовителя. После промывания клетки могут быть ресуспендированы в различных биосовместимых буферах, таких как, например, не содержащий Ca, не содержащий Mg ФСБ, PlasmaLyte A, или другом солевом растворе, с буфером или без буфера. Как вариант, нежелательные компоненты образца афереза могут быть удалены и клетки прямо ресуспендированы в культуральной среде.

[00360] Предполагается, что описанные в настоящем документе способы могут задействовать условия с культуральными средами, содержащими 5% или менее, например, 2% АВ-сыворотки человека, и известные условия с культуральными средами и композициями, например, описанными в источнике: Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi: 10.1038/cti.2014.31.

[00361] Согласно одному аспекту Т-клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса эритроцитов и истощения по моноцитам, например, путем противоточного элютриационного центрифугирования или центрифугирования в градиенте PERCOLL™.

[00362] Согласно другому варианту реализации SIR-

экспрессирующая эффекторная клетка, описанная в настоящем документе, может дополнительно экспрессировать агент, который усиливает активность SIR-экспрессирующей клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агент представляет собой агент, который ингибирует ингибиторную молекулу. Неограничивающие примеры ингибиторных молекул включают PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, CEACAM (*например,* CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR-бета. Неограничивающие примеры агентов, которые ингибируют указанные ингибиторные молекулы, приведены в SEQ ID NO: 3102-3107 (кодирующая последовательность SEQ ID NO: 827-832)(см. **таблицу 8**). Согласно одному варианту реализации указанный агент, который ингибирует ингибиторную молекулу, содержит первый полипептид, *например,* scFv или VHH, или фрагмент рецептора или лиганда, который связывает ингибиторную молекулу, ассоциированный с вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал, поступающий в клетку, *например,* внутриклеточный сигнальный домен, например, 41BB, CD27, OX40, CD28, Dap10, CD2, *CD5,* ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-1, TNFR-II, Fas, CD30, CD40 или их комбинаций) и/или первичный сигнальный домен (*например,* сигнальный домен CD3-зета). Примеры SIR, экспрессирующих такие полипептиды, представлены в SEQ ID NO: 3217-3219 и SEQ ID NO: 3221 и 3222. Согласно одному варианту реализации указанный агент, который ингибирует ингибиторную молекулу, содержит первый полипептид, *например,* scFv-фрагмент или фрагмент VHH, или фрагмент рецептора или лиганда, который связывает ингибиторную молекулу, ассоциированную с константной цепью Т-клеточного рецептора, описанной в настоящем документе (*например,* константной цепью TCRa, TCRb1, TCRb2, пре-TCRa, пре-TCRa-Del48, TCR-гамма или TCR-дельта). Примеры SIR, которые связывают ингибиторную молекулу, представлены в SEQ ID NO: 3572, 3573, 3574 и 3575.

[00363] Согласно другому варианту реализации SIR-экспрессирующая клетка, описанная в настоящем документе, может дополнительно экспрессировать вспомогательный модуль, *например,* агент, который повышает активность SIR-экспрессирующей клетки.

Ряд примеров вспомогательных модулей, которые содержат агенты, способные повышать активность SIR-экспрессирующей клетки, представлен в SEQ ID NO: 3087-3116 (**таблица 8**). Например, согласно одному варианту реализации указанный агент может представлять собой агент, который усиливает экспрессию и/или активность цепей SIR (*например,* CD3ζ, CD3δ, CD3ε, CD3γ или их комбинации). Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой агент (*например,* vFLIP K13, vFLIP MC159, cFLIP-L, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, 41BB или CD28), который обеспечивает костимулирующий сигнал, поступающий в SIR-экспрессирующие клетки. Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой агент (*например,* FKBPx2-K13, FKBPx2-MC159, FKBPx2-cFLIP, FKBPx2-cFLIP-L, FKBPx2-cFLIP-p22, FKBPx2-HTLV1 Tax, FKBPx2-HTLV2 Tax, FKBPx2-41BB или FKBPx2-CD28, Myr-MYD88-CD40-Fv'-Fv *и т.п.),* который обеспечивает костимулирующий сигнал, поступающий в SIR-экспрессирующие клетки, индуцируемым образом. Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой цитокин или хемокин (*например,* CD40L, IL2, IL-7, IL-15, IL12f или IL-21), который способствует пролиферации или персистентности SIR-экспрессирующих клеток. Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой растворимый рецептор (*например,* sHVEM или sHVEM-Alb8-vHH), который способствует активности SIR-экспрессирующих клеток и/или действует синергически с SIR-экспрессирующими клетками. Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой агент, который ингибирует ингибиторную молекулу. Ингибиторные молекулы, *например,* PD1, могут, согласно некоторым вариантам реализации, снижать способность SIR-экспрессирующей клетки к обеспечению иммунного эффекторного ответа. Согласно другому варианту реализации указанный агент может представлять собой scFV, нацеленный на PD1 или CTLA4. Примеры scFV, нацеленного на PD1 и CTLA4, приведены в SEQ ID NO: 3102-3107. Согласно одному варианту реализации указанный агент содержит первый полипептид, *например,* ингибиторную молекулу, такую как PD1, PD-L1, CTLA4,

TIM3, CEACAM (*например,* CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR-бета, или фрагмент любой из указанных молекул (*например,* по меньшей мере часть внеклеточного домена любой из указанных молекул), и второй полипептид, который представляет собой внутриклеточный сигнальный домен описанный в настоящем документе (*например,* содержащий костимулирующий домен (*например,* 41BB, CD27 или CD28, *например,* согласно описанию в настоящем документе), и/или первичный сигнальный домен (*например,* сигнальный домен CD3-зета, описанный в настоящем документе). Согласно одному варианту реализации указанный агент содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (*например,* по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1), и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, описанного в настоящем документе (*например,* сигнальный домен CD28, описанный в настоящем документе, и/или сигнальный домен CD3-зета, описанный в настоящем документе).

[00364] Таблица 8:

SEQ ID (ДНК)	**SEQ ID (Белок)**	**НАЗВАНИЕ**		**SEQ ID (ДНК)**	**SEQ ID (Белок)**	**НАЗВАНИЕ**
795	3070	PuroR_Вариант (PAC)		819	3094	cFLIP-p22
796	3071	BlastR		820	3095	FKBP-K13
797	3072	CNB30		821	3096	FKBPX2-K13
798	3073	GMCSF-SP-tEGFR		822	3097	HTLV1-TAX
799	3074	tEGFRviii		823	3098	HTLV2-TAX
800	3075	tCD19		824	3099	HTLV2-TAX-RS
801	3076	tBCMA		825	3100	iCaspase-9
802	3077	hCD8-Шарнир-TM		826	3101	IGHSP2-IL6R-304-VHH-ALB8-VHH
803	3078	hCD8-шарнир-TM-BBz		827	3102	CD8SP2-PD1-4H1-scFv
804	3079	hCD8TM-шарнир-BB		828	3103	CD8SP2-PD1-5C4-scFv
805	3080	4-1BB-		829	3104	CD8SP2-CTLA4-

		цитозольный-домен				Ипилимумаб-scFv
806	3081	CD3z-цитозольный-домен		830	3105	CD8SP2-PD1-4H1-Alb8-vHH
807	3082	CD3z-цитозольный-домен		831	3106	CD8SP2-PD1-5C4-Alb8-vHH
808	3083	CD28-Шарнир-TM-цитозольный-домен		832	3107	CD8SP2-CTLA4-Ипилимумаб-Alb8-vHH
809	3084	FKBP		833	3108	IgSP-IL6-19A-scFV
810	3085	FKBP		834	3109	IgSP-Fx06
811	3086	MYR		835	3110	CD3z
812	3087	Myr-MYD88-CD40-Fv'-Fv		836	3111	CD3-BBz
813	3088	IL12F		837	3112	CD3z-GGGS-41BB
814	3089	41BB-L		838	3113	LAILR1-TM-CP
815	3090	CD40L		839	3114	CD8SP2-sHVEM
816	3091	K13		840	3115	CD8SP2-sHVEM-Alb8-vHH
817	3092	MC159		841	3116	hTERT
818	3093	cFLIP-L/MRIT-альфа		842	3117	Гепариназа

[00365] Согласно одному варианту реализации указанный агент содержит первый полипептид PD-1 или его фрагмент, и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, описанного в настоящем документе (*например,* сигнальный домен CD28, CD27, OX40 или 4-IBB и/или сигнальный домен CD3-зета). Согласно другому варианту реализации указанный агент содержит первый полипептид PD-1 или его фрагмент, и второй полипептид, который представляет собой константную цепь Т-клеточного рецептора, описанную в настоящем документе (*например,* константную цепь TCRa, TCRb1, TCRb2, пре-TCRa, пре-TCRa-Del48, TCR-гамма или TCR-дельта).

[00366] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка, описанная в настоящем

документе, может дополнительно содержать второй SIR, который может включать другой антигенсвязывающий домен для той же самой или другой мишени. Согласно некоторым вариантам реализации указанный второй SIR может быть нацелен на клетку того же типа, что и первый SIR, или на клетку другого типа.

[00367] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка описанные в настоящем документе может дополнительно содержать CAR с таким же или с другим антигенсвязывающим доменом, необязательно для той же самой или другой мишени. Согласно некоторым вариантам реализации указанный CAR может быть нацелен на клетку того же типа, что и первый SIR, или на клетку другого типа. Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот нескольких примеров CAR представлены в SEQ ID NO: 9659-9854 и SEQ ID NO: 9873-10068, соответственно. Согласно одному варианту реализации указанный CAR включает антигенсвязывающий домен для мишени, экспрессируемой на клетках, пораженных заболеванием того же типа (*например*, раковых), что и ассоциированный с заболеванием антиген. Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующая клетка содержит SIR, который нацелен на первый антиген, и CAR, который нацелен на второй, отличающийся антиген, и включает внутриклеточный сигнальный домен, не содержащий первичного сигнального домена, но содержащий костимулирующий сигнальный домен. Безотносительно какой-либо теории, включение костимулирующего сигнального домена, *например,* 4-1BB, CD28, CD27 или OX-40, в CAR может модулировать активность SIR в отношении клеток, где экспрессируются обе мишени. Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующая клетка содержит i) первый ассоциированный с заболеванием антиген SIR, который включает один или более антигенсвязывающих доменов, которые связывают целевой антиген, описанный в настоящем документе, и одну или две константных цепи TCR, и ii) CAR, который нацелен на другой целевой антиген (*например,* антиген, экспрессируемый на ассоциированных с заболеванием (*например*, раком) клетках того же типа, что и первый целевой антиген) и включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и первичный

сигнальный домен, и костимулирующий домен. Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот примера конструкции указанной конфигурации представлены в SEQ ID NO: 983 и SEQ ID NO: 3218, соответственно. Антигенсвязывающие домены SIR в указанной конструкции состоят из фрагментов vL и vH, происходящих из моноклонального антитела FMC63, которое нацелено на CD19, тогда как антигенсвязывающий домен CAR состоит из внеклеточного домена PD1. Первичный сигнальный домен CAR в указанной конструкции содержит цитозольный домен CD3z, тогда как костимулирующий домен содержит цитозольный домен 4-1BB. Согласно другому варианту реализации SIR-экспрессирующая клетка содержит i) SIR, который включает антигенсвязывающий домен, связывающий целевой антиген, описанный в настоящем документе, и одну или две константных цепи TCR, и ii) CAR, который нацелен на антиген, отличный от первого целевого антигена (*например,* антиген, экспрессируемый на раковых клетках того же типа, что и первый целевой антиген), и включает антигенсвязывающий домен для указанного антигена, трансмембранный домен и костимулирующий сигнальный домен. Последовательности нуклеиновых кислот и аминокислот примера конструкции указанной конфигурации представлены в SEQ ID NO: 982 и SEQ ID NO: 3217, соответственно. Указанная конструкция аналогична конструкции, представленной в SEQ ID NO: 983, за исключением того, что в CAR отсутствует домен CD3z. Согласно еще одному варианту реализации SIR-экспрессирующая клетка содержит i) SIR для первого ассоциированного с заболеванием антигена, включающий один или более антигенсвязывающих доменов, которые связывают целевой антиген, описанный в настоящем документе, и одну или две константных цепи TCR, и ii) CAR, который нацелен на другой целевой антиген (*например,* антиген, экспрессируемый на ассоциированных с заболеванием (*например*, раком) клетках того же типа что и первый целевой антиген) и включает антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и первичный сигнальный домен, но не включает костимулирующий домен.

[00368] Согласно одному варианту реализации указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (в том числе, но не

ограничиваясь указанными, один или более внутриклеточный сигнальный домен из 41BB, CD27, OX40, CD28, Dap10, CD2, *CD5*, ICAM-1, LFA-1, Lck, TNFR-1, TNFR-II, Fas, CD30, CD40, или их комбинации), и/или первичный сигнальный домен (в том числе сигнальный домен CD3-зета, но не ограничиваясь им). Примеры SIR, коэкспрессируемого с CAR, представлены в SEQ ID NO: 3217-3219 и SEQ ID NO: 3221 и 3222.

[00369] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующая эффекторная клетка содержит SIR, описанные в настоящем документе, и ингибиторный CAR. Согласно одному варианту реализации указанный ингибиторный CAR содержит антигенсвязывающий домен, который связывает антиген, обнаруживаемый на нормальных клетках, но не раковых клетках. Согласно одному варианту реализации указанный ингибиторный CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен ингибиторной молекулы. Например, внутриклеточный домен ингибиторного CAR может представлять собой внутриклеточный домен любого из PDl, PD-Ll, CTLA-4, TIM-3, CEACAM (*например,* CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 или TGFR-бета. Пример полипептида SIR, коэкспрессируемого с ингибиторным CAR, представлен в SEQ ID NO: 3220. Ингибиторный CAR в указанном полипептиде экспрессирует vHH, нацеленный на CXCR4, слитый с трансмембранным доменом и цитозольным доменом LAIR1.

[00370] Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий домен молекулы SIR содержит scFv, а антигенсвязывающий домен молекулы CAR не содержит scFv. Например, антигенсвязывающий домен молекулы SIR содержит scFv, а антигенсвязывающий домен молекулы CAR содержит домен VHH верблюдовых.

[00371] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложена иммунная эффекторная клетка (*например,* Т-клетка, NK-клетка), экспрессирующая SIR, содержащий антигенсвязывающий домен, который связывается с опухолевым антигеном согласно описанию в настоящем документе, и CAR, содержащий внеклеточный домен PD 1 или его фрагмент. Согласно

некоторым вариантам реализации указанная клетка дополнительно содержит ингибиторную молекулу, содержащую цитоплазматический домен inhKIR; трансмембранный домен, *например,* трансмембранный домен KIR; и ингибиторный цитоплазматический домен, *например,* домен ITIM, *например,* ITIM-домен inhKIR. Согласно одному варианту реализации указанная ингибиторная молекула представляет собой встречающийся в природе inhKIR или последовательность, по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95 или 99% гомологичную ему, или отличающуюся не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 остатками от встречающегося в природе inhKIR; или цитоплазматический домен из семейства SLAM; трансмембранный домен, *например,* трансмембранный домен из семейства SLAM; и ингибиторный цитоплазматический домен, *например,* домен из семейства SLAM, *например,* ITIM-домен из семейства SLAM. Согласно другому варианту реализации указанная ингибиторная молекула представляет собой встречающийся в природе представитель семейства SLAM или последовательность, по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95 или 99% гомологичную ему, или отличающуюся не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или 20 остатками от встречающегося в природе представителя семейства SLAM.

[00372] Согласно настоящему изобретению также предложен способ, включающий введение молекулы SIR, клетки, экспрессирующей молекулу SIR, или клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую молекулу SIR, субъекту. Согласно одному варианту реализации указанный субъект страдает расстройством, описанным в настоящем документе, *например,* субъект страдает раком, инфекционным заболеванием, аллергическим заболеванием, дегенеративным заболеванием или аутоиммунным заболеванием, которое экспрессирует целевой антиген, описанный в настоящем документе. Согласно еще одному варианту реализации у указанного субъекта имеется повышенный риск расстройства, описанного в настоящем документе, *например,* у субъекта имеется повышенный риск рака, инфекционного заболевания, аллергического заболевания, дегенеративного заболевания или аутоиммунного заболевания, которое экспрессирует целевой антиген, описанный в

настоящем документе. Согласно одному варианту реализации указанный субъект представляет собой человека. Согласно другому варианту реализации указанный субъект представляет собой животное. Согласно еще одному варианту реализации указанный субъект представляет собой животное-компаньона, такое как собака.

[00373] Согласно настоящему изобретению предложены способы лечения или предотвращения заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, описанного в настоящем документе.

[00374] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например*, Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии нацеленного X-SIR, где X представляет собой ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе, причем вызывающие заболевание или ассоциированные с заболеванием клетки экспрессируют указанный антиген X. В **таблице 9** приведен перечень разных антигенов и примеры заболеваний, предотвращение, ингибирование или лечение которых может быть проведено с применением иммунных эффекторных клеток, экспрессирующих SIR, нацеленные на указанные антигены.

[00375] Таблица 9:

МИШЕНЬ SIR «X»	**ПРИМЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НА КОТОРЫЕ НАЦЕЛЕН SIR**
CD19	ОЛЛ, ХЛЛ, лимфома, лимфоидный бластный криз ХМЛ, множественная миелома, иммунные расстройства
ALK	Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), АККЛ (анапластическая крупноклеточная лимфома), ВМО (воспалительная миофибробластная опухоль) или нейробластома
CD45	Рак крови
BCMA	Миелома, PEL (чистый эритроидный лейкоз),

	плазмоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема
CD5	Рак крови, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома
CD20	Рак крови, лейкоз, ОЛЛ, ХЛЛ, лимфома, иммунные расстройства
CD22	Рак крови, лейкоз, ОЛЛ, ХЛЛ, лимфома, лимфоидный бластный криз ХМЛ, иммунные расстройства
CD23	Рак крови, лейкоз, ОЛЛ, ХЛЛ, лимфома, аутоиммунные расстройства
CD30	Лимфома Ходжкина, кожная Т-клеточная лимфома
CD32	Солидные опухоли
CD33	Рак крови, ОМЛ, МДС
CD34	Рак крови, ОМЛ, МДС
CD44v6	Рак крови, ОМЛ, МДС
CD70	Рак крови, лимфома, миелома, макроглобулинемия Вальденстрема
CD79b	Рак крови, ОЛЛ, лимфома
CD123	Рак крови, ОМЛ, МДС
CD138	Рак крови, миелома, PEL, плазмоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема
CD179b	Рак крови, ОЛЛ, лимфома
CD276/B7-H3	Саркома Юинга, нейробластома, рабдомиосаркома, рак яичников, ободочной и прямой кишки, и рак легкого
CD324	Солидные опухоли, рак пищевода, предстательной железы, ободочной и прямой кишки, молочной железы, легкого
CDH6	Солидные опухоли, рак почки, яичников, щитовидной железы
CDH17	Аденокарциномы, рак желудочно-кишечного тракта, легкого, яичников, эндометрия
CDH19	Солидная опухоль, меланома
рЭФР	Рак толстой кишки, рак легкого
CLEC5A	Рак крови, лейкоз, ОМЛ
GR/LHR	Рак предстательной железы, рак яичников или рак

	молочной железы
CLL1	Рак крови, Лейкоз
CMVpp65	Инфекция ЦМВ, ЦМВ-колит, ЦМВ-пульмонит
CS1	Рак крови, миелома, PEL, плазмоклеточный лейкоз
CSF2RA	ОМЛ, ХМЛ, МДС
CD123	Рак крови, ОМЛ, МДС
DLL3	Меланома, рак легкого или рак яичников
EBNA3c/MHC I	Инфекция вирусом Эпштейна-Барр и связанные заболевания, в том числе рак
Гликопротеин вируса Эпштейна-Барр (EBV-gp350)	Инфекция вирусом Эпштейна-Барр и связанные заболевания
рЭФР	Солидные опухоли, рак толстой кишки, рак легкого
EGFRvIII	Солидные опухоли, глиобластома
EpCam1	Рак желудочно-кишечного тракта
FLT3	Рак крови, ОМЛ, МДС, ОЛЛ
Фолатный рецептор альфа (FR1)	Рак яичников, НМРЛ, рак эндометрия, раковое заболевание почек или другие солидные опухоли
FSHR	Рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы
GD2	Нейробластома
GD3	Меланома
GFRa4	Рак, медуллярный рак щитовидной железы
Фукозил-GM1(GM1)	Мелкоклеточный рак легкого
GPRC5D	Миелома, PEL, плазмоклеточный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема
gp100	Меланома

GPC3	Солидные опухоли, рак легкого
gpNMB	Меланома, опухоли головного мозга, рак желудка
GRP78	Миелома
Her2	Солидные опухоли, рак молочной железы, рак желудка
Her3	Ободочной и прямой кишки, рак молочной железы
HMW-MAA	Меланома
HTLV1-TAX/MHC I	Ассоциированные с инфекцией HTLV1 заболевания, Т-клеточный лейкоз-лимфома взрослого возраста
IL11Ra	Рак крови, ОМЛ, ОЛЛ, ХМЛ, МДС, саркомы
IL6Ra	Солидные опухоли, рак печени
IL13Ra2	Глиобластомы
KSHV-K8.1	Саркома Капоши, PEL, многоочаговая болезнь Кастлемана
LAMP1	Рак крови, ОМЛ, ОЛЛ, МДС, ХЛЛ, ХМЛ
LewisY	Рак
L1CAM	Солидные опухоли, рак яичников, молочной железы, эндометрия, меланома
LHR	Рак предстательной железы, рак яичников или рак молочной железы
Lym1	Рак крови, лейкоз, лимфома
Lym2	Рак крови, лейкоз, лимфома
CD79b	Рак крови, лимфома
MART1/MHC I	Меланома
Мезотелин	Мезотелиома, рак яичников, рак поджелудочной железы
Muc1/MHC I	Рак молочной железы, рак желудка, рак ободочной и прямой кишки, рак легкого, или другие солидные опухоли
Muc16	Рак яичников
NKG2D	Лейкоз, лимфома или миелома
NYBR1	Рак молочной железы
АПСК	Рак предстательной железы
PR1/MHC I	Рак крови, лейкоз
ПСМА	Рак предстательной железы

PTK7	Меланома, рак легкого или рак яичников
ROR1	Рак крови, В-клеточное злокачественное образование, лимфома, ХЛЛ
SLea	Рак поджелудочной железы, рак толстой кишки
SSEA4	Рак поджелудочной железы
Тирозиназа/MHC I	Меланома
TCRB1	Т-клеточные лейкозы и лимфомы, аутоиммунные расстройства
TCRB2	Т-клеточные лейкозы и лимфомы, аутоиммунные расстройства
TCRgd	Т-клеточные лейкозы и лимфомы, аутоиммунные расстройства
hTERT	Солидные опухоли, рак крови
TGFBR2	Солидные опухоли, келоид
TIM1/HAVCR1	Рак почки, рак печени
TROP2	Солидные опухоли, рак молочной железы, рак предстательной железы
TSHR	Рак щитовидной железы, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома
TSLPR	Рак крови, лейкозы, ОМЛ, МДС
Тирозиназа/MHC I	Меланома
VEGFR3	Солидные опухоли
WT1/MHC I	Рак крови, ОМЛ
Фолатный рецептор β	ОМЛ, миелома
B7H4	Рак молочной железы или рак яичников
CD23	Рак крови, Лейкозы, ХЛЛ
GCC	Рак желудочно-кишечного тракта
CD200R	Рак крови, ОМЛ, МДС
АФП/MHC I	Солидные опухоли, рак печени

CD99	Рак печени
GPRC5D	Миелома, макроглобулинемия Вальденстрема
HPV16-E7/MHC I	Ассоциированные с HPV16 виды рака, рак шейки матки, рак головы и шеи
Тканевый фактор 1 (TF1)	Солидные опухоли
Tn-Muc1	Солидные опухоли и рак крови
Igk-Легкая цепь	Миелома, плазмоклеточный лейкоз
Ras G12V/ MHC I	Солидные опухоли и рак крови
CLD18A2 (Клаудин 18.2)	Рак желудка, поджелудочной железы, пищевода, яичников или легкого
CD43	Рак крови, ОМЛ
NY-ESO-1/MHC I	Миелома
MPL/TPO-R	Рак крови, ОМЛ, МДС, ХМЛ, ОЛЛ
P-гликопротеин (MDR1)	Раковое заболевание почек, рак печени, миелома
CD179a	Рак крови, острый лейкоз, ХЛЛ, ОЛЛ, лимфома
STEAP1	Рак желудка или предстательной железы, или лимфома
Liv1 (SLC39A6)	Рак молочной железы или предстательной железы
Нектин 4 (PVRL4)	Рак мочевого пузыря, почек, шейки матки, легкого, головы и шеи или молочной железы
Cripto (TDGF1)	Рак ободочной и прямой кишки, эндометрия или яичников
gpA33	Рак ободочной и прямой кишки, эндометрия или яичников

FLT3	Рак крови, ОМЛ, ОЛЛ, МДС
BST1/CD157	Рак крови, ОМЛ, МДС
IL1RAP	Рак печени, ободочной и прямой кишки, шейки матки, легкого или яичников
Хлоридный канал	Глиома
IgE	Аллергия
HLA-A2	Болезнь «трансплантат против хозяина», отторжение тканей (SIR, экспрессируемые в регуляторных Т-клетках)
Амилоид	Амилоидозы, болезнь Альцгеймера
Оболочка ВИЧ-1	ВИЧ-1/СПИД и связанные с ними состояния
Белок Gag ВИЧ-1 (HIV-1-gag)	ВИЧ-1/СПИД и связанные с ними состояния
ГА вируса гриппа А	Инфекция вирусом гриппа А

[00376] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например*, Т-клетками), которые сконструированы для экспрессии XSIR (или X-SIR), описанного в настоящем документе, причем раковые клетки экспрессируют антигенную мишень «X». Согласно одному варианту реализации X экспрессируется как на нормальных клетках, так и на раковых клетках, однако экспрессируется на более низких уровнях на нормальных клетках. Согласно одному варианту реализации указанный способ дополнительно включает выбор SIR, которые связывает X с аффинностью, позволяющей XSIR связывать раковые клетки, экспрессирующие X, и обеспечивать их киллинг, при киллинге менее чем 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или менее нормальных клеток, экспрессирующих X, *например*, по оценке с

применением анализа, описанного в настоящем документе. Например, может применяться анализ цитотоксичности с высвобождением Gluc, описанный в настоящем документе, для идентификации XSIR, нацеленных, *например,* на раковые клетки. Согласно одному варианту реализации выбранный SIR содержит антигенсвязывающий домен, обладающий аффинностью связывания KD в отношении целевого антигена, равной приблизительно 10^{-4} M - 10^{-8} M, чаще приблизительно 10^{-5} M - 10^{-7} M, и, как правило, приблизительно 10^{-6} M или 10^{-7} M. Согласно одному варианту реализации аффинность связывания выбранного антигенсвязывающего домена связывания по меньшей мере в два раза, в пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньше аффинности референсного антитела, *например,* антитела, описанные в настоящем документе, из которого происходит связывающий домен SIR.

[00377] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии TCRB1-SIR, причем вызывающие заболевание или ассоциированные с заболеванием клетки экспрессируют TCRB1 (цепь Т-клеточного рецептора бета-1). Согласно одному варианту реализации подлежащее лечению или предотвращению заболевание представляет собой рак или иммунное заболевание. Согласно одному варианту реализации подлежащий лечению или предотвращению рак представляет собой Т-клеточный лейкоз или Т-клеточную лимфому. Согласно одному варианту реализации иммунное расстройство, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет, болезнь «трансплантат против хозяина» или аутоиммунный тиреоидит.

[00378] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта

иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии TCRB2-SIR, причем вызывающие заболевание или ассоциированные с заболеванием клетки экспрессируют TCRB2 (SIR с цепью Т-клеточного рецептора бета-2). Согласно одному варианту реализации подлежащее лечению или предотвращению заболевание представляет собой рак или иммунное расстройство. Согласно одному варианту реализации подлежащий лечению или предотвращению рак представляет собой Т-клеточный лейкоз или Т-клеточную лимфому. Согласно одному варианту реализации иммунное расстройство, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет, болезнь «трансплантат против хозяина» или аутоиммунный тиреоидит.

[00379] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии SIR с цепями Т-клеточного рецептора гамма-дельта, причем вызывающие заболевание или ассоциированные с заболеванием клетки экспрессируют Т-клеточный рецептор гамма-дельта. Согласно одному варианту реализации подлежащее лечению или предотвращению заболевание представляет собой рак или иммунное расстройство. Согласно одному варианту реализации подлежащий лечению или предотвращению рак представляет собой Т-клеточный лейкоз или Т-клеточную лимфому. Согласно одному варианту реализации иммунное расстройство, подлежащее лечению или предотвращению, представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника, сахарный диабет, болезнь «трансплантат против хозяина» или аутоиммунный тиреоидит.

[00380] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения

заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии SIR, кодирующего CD4-DC-SIGN. Согласно одному варианту реализации подлежащее лечению или предотвращению заболевание представляет собой ВИЧ-1/СПИД.

[00381] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии SIR, кодирующего аутоантиген или его фрагмент. Согласно одному варианту реализации указанное аутоиммунное заболевание представляет собой сахарный диабет, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, обыкновенную пузырчатку, паранеопластический пемфигоид, гломерулонефрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит или болезнь Крона. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой обыкновенную пузырчатку, а антигенсвязывающий домен SIR содержит внеклеточный домен десмоглеина 3 (Dsg3)

[00382] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии универсального SIR, кодирующего CD16 или его фрагмент с делецией или точечной мутацией, наряду с антителом или фрагментом антитела, которое(ый) связывается с доменом CD16 SIR и антигеном, экспрессируемым на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или В-клетку, или Т-клетку.

[00383] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии универсального SIR, кодирующего иммуноглобулиновый связывающий рецептор или его фрагмент с делецией или точечной мутацией. SIR-экспрессирующие иммунные эффекторные клетки вводят пациенту наряду с одним или более антителами или фрагментами антител, которые связываются со иммуноглобулиновым связывающим доменом рецептора SIR и с одним или более антигенов, экспрессируемых на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или В-клетку, или Т-клетку.

[00384] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии и универсального SIR, кодирующего иммуноглобулинсвязывающий рецептор или его фрагмент с делецией или точечной мутацией, соединенный с константной цепью Т-клеточного рецептора (*например,* константной цепью TCRα), и антигенсвязывающего домена (*например,* scFv, vHH, vL, vH или неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен), соединенного с константной цепью Т-клеточного рецептора (*например*, константной цепью TCRβ). SIR-экспрессирующие иммунные эффекторные клетки вводят пациенту наряду с одним или более антителами или фрагментами антител, которые связываются с иммуноглобулиновым связывающим доменом первого рецептора SIR с одним или более антигенами, экспрессируемыми на ассоциированных с заболеванием

клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или B-клетку, или T-клетку.

[00385] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* T-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые конструируют для экспрессии универсального SIR, кодирующего иммуноглобулиновый рецептор или его фрагмент с делецией или точечной мутацией, наряду с одним или более антителами или фрагментами антител, которые связываются с вышеуказанным рецептором и одним или более антигенами, экспрессируемыми на ассоциированных с заболеванием клетках.

[00386] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* T-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии и универсального SIR, кодирующего CD16 или его фрагмент с делецией или точечной мутацией (*например,* мутанта V158), соединенный с константной цепью T-клеточного рецептора, и SIR, кодирующего антигенсвязывающий домен (*например,* scFv, vHH, vL, vH или неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен), соединенный с константной цепью T-клеточного рецептора. SIR-экспрессирующие иммунные эффекторные клетки вводят пациенту наряду с одним или более антителами или фрагментами антител, которые связываются с доменом CD16 SIR и одним или более антигенами, экспрессируемыми на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или B-клетку, или T-клетку.

[00387] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например*, Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии универсального SIR, кодирующего CD16, или его фрагмента с делецией или точечной мутацией (*например*, мутанта V158), наряду с одним или более антителами или фрагментами антител, которые связываются с доменом CD16 SIR и одним или более антигенами, экспрессируемыми на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или В-клетку, или Т-клетку.

[00388] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например*, Т-клетками), которые сконструированы для экспрессии SIR, кодирующего рецептор NKG2D или его фрагмент с делецией или точечной мутацией. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или В-клетку, или Т-клетку.

[00389] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например*, Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии CD19SIR. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой иммунное или аллергическое заболевание.

[00390] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта

иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетки), которые сконструированы для экспрессии CD20SIR. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой иммунное или аллергическое заболевание.

[00391] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетки), которые сконструированы для экспрессии CD22SIR. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой иммунное или аллергическое заболевание.

[00392] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии ФИТЦ-SIR наряду с ФИТЦ-меченым антителом/фрагментом антитела, или фрагментом антитела, или рецептором, или лигандом, или неиммуноглобулиновым скаффолдом, который связывается с антигеном, экспрессируемым на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку, или плазматическую клетку, или В-клетку, или Т-клетку.

[00393] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии авидин-SIR наряду с меченым биотином антителом/ фрагментом антитела, или фрагментом антитела, или рецептором, или лигандом, или неиммуноглобулиновым скаффолдом, который связывается с антигеном, экспрессируемым на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту

указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку или плазматическую клетку.

[00394] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения рака, инфекции, аутоиммунных или аллергических заболеваний путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками) или стволовыми клетками, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток, которые сконструированы для экспрессии Streptag-SIR наряду со Streptag-содержащим антителом, или фрагментом антитела, или рецептором, или лигандом, или неиммуноглобулиновым скаффолдом, который связывается с антигеном, экспрессируемым на ассоциированных с заболеванием клетках. Согласно одному аспекту указанная ассоциированная с заболеванием клетка представляет собой раковую клетку, инфицированную клетку или плазматическую клетку.

[00395] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложены способы лечения или предотвращения заболевания путем обеспечения нуждающегося в этом субъекта иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетки), которые сконструированы для экспрессии IgE-SIR, антигенсвязывающий домен которого содержит антитело или фрагмент антитела, которое(ый) связывается с IgE. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой иммунное или аллергическое заболевание.

[00396] Согласно другому варианту реализации указанное изобретение относится к лечению субъекта *in vivo* с применением PD1SIR (*т.е.* SIR, содержащего внеклеточный домен PD1 в качестве антигенсвязывающего домена) таким образом, чтобы ингибировать рост раковых опухолей. Последовательность нуклеиновой кислоты примера PD1-SIR приведена в SEQ ID NO: 1337. PD1SIR может применяться по отдельности для ингибирования роста раковых опухолей. Как вариант, PD1SIR может применяться в сочетании с другими SIR, CAR, иммуногенными агентами, стандартным противораковым лечением или другими антителами. Согласно одному варианту реализации субъект получает лечение PD1SIR и XSIR, описанным в настоящем документе. Согласно другому варианту

реализации PD1SIR применяют в сочетании с другим SIR или CAR, *например,* SIR или CAR, описанным в настоящем документе, и ингибитором киназы, *например,* ингибитором киназы, описанным в настоящем документе.

[00397] Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение относится к лечению субъекта *in vivo* с применением XSIR и PD1-CAR или CTL4-CAR таким образом, чтобы ингибировать рост раковых опухолей. Согласно одному варианту реализации указанный субъект получает лечение PD1-CAR или CTLA4-CAR, и XSIR, описанным в настоящем документе. Последовательности нуклеиновых кислот примеров конструкций, кодирующих PD1-CAR и XSIR (*например,* CD19-SIR) приведены в SEQ ID NO: 982-984. Последовательности нуклеиновых кислот примеров конструкций, кодирующих CTLA4-CAR и XSIR (*например,* CD19-SIR), приведены в SEQ ID NO: 986-987. Согласно другому варианту реализации PD1-CAR применяют в сочетании с другим SIR или CAR, *например,* SIR или CAR, описанным в настоящем документе, и ингибитором киназы, *например,* ингибитором киназы, описанным в настоящем документе. Согласно одному варианту реализации применяют XSIR в сочетании с PD1-CAR или CTL4-CAR.

[00398] Согласно другому аспекту предложен способ лечения субъекта, *например,* уменьшения или облегчения гиперпролиферативного расстройства или состояния (*например,* рака), *например,* солидной опухоли, опухоли мягких тканей, рака крови или очага метастатического поражения у субъекта. В настоящем документе термин «рак» включает все типы ракового роста или онкогенных процессов, метастатических тканей или злокачественно трансформированных клеток, тканей или органов, независимо от гистопатологического типа или стадии инвазивности. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования, *например,* аденокарциномы, саркомы и карциномы различных систем органов, такие как поражающие молочные железы, печень, легкие, головной мозг, лимфоидные ткани, ЖКТ (*например,* ободочную кишку), мочеполовой тракт (*например,* клетки почек и уротелия), предстательную железу и глотку. Аденокарциномы включают такие виды рака, как большинство видов рака ободочной

кишки, рак прямой кишки, почечноклеточная карцинома, рак печени, немелкоклеточная карцинома легкого, рак тонкого кишечника и рак пищевода. Согласно одному варианту реализации указанный рак представляет собой меланому, *например,* распространенную меланому. Может также проводиться лечение или предотвращение появления очагов метастатического поражения вышеупомянутыми видами рака с применением способов и композиций согласно настоящему описанию. Примеры других видов рака, лечение или предотвращение которых может проводиться, включают рак поджелудочной железы, рак костей, рак кожи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак головы или шеи, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечной железы, саркому мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронические или острые лейкозы, в том числе острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, индуцированный факторами окружающей среды рак, в том числе индуцированный асбестом; и комбинации указанных видов рака. Лечение метастатического рака, *например,* метастатического рака, экспрессирующего PD-L1 (Iwai *et al.* (2005) Int. Immunol. 17:133-144) может осуществляться с применением молекул антител, описанных в настоящем документе.

[00399] Примеры видов рака, рост которого может быть ингибирован, включают виды рака, в целом реагирующие на иммунотерапию. Неограничивающие примеры видов рака, подходящих

для лечения, включают раковые заболевания почек (*например* светлоклеточную карциному), меланому (*например,* метастатическую злокачественную меланому), рак молочной железы, рак предстательной железы (*например,* гормонально-рефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак толстой кишки и рак легкого (*например*, немелкоклеточный рак легкого). Кроме того, рецидивирующие или рефрактерные злокачественные новообразования можно лечить с применением молекул, описанных в настоящем документе.

[00400] Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение относится к вектору, содержащему SIR, функционально связанный с промотором для экспрессии в иммунных эффекторных клетках (*например,* Т-клетках) или стволовых клетках млекопитающих, которые могут служить источником иммунных эффекторных клеток. Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена рекомбинантная иммунная эффекторная клетка, экспрессирующая SIR согласно настоящему изобретению, для применения при лечении или предотвращении рака, экспрессирующего ассоциированный с раком антиген, согласно описанию в настоящем документе. Согласно одному аспекту SIR-экспрессирующие клетки согласно настоящему описанию способны вступать в контакт с опухолевой клеткой, содержащей по меньшей мере один экспрессируемый на ее поверхности ассоциированный с раком антиген, таким образом, чтобы нацеливать указанную SIR-экспрессирующую клетку на указанную раковую клетку и ингибировать рост рака. Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена рекомбинантная иммунная эффекторная клетка, экспрессирующая SIR согласно настоящему изобретению, для применения при лечении или предотвращении заболевания, экспрессирующего ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе. Согласно одному аспекту SIR-экспрессирующая клетка согласно настоящему описанию способна вступать в контакт с вызывающей заболевание или ассоциированной с заболеванием клеткой, содержащей по меньшей мере один ассоциированный с заболеванием антиген, экспрессируемый на ее поверхности, таким образом, чтобы нацеливать указанную SIR-

экспрессирующую клетку на указанную вызывающую заболевание или ассоциированную с заболеванием клетку и ингибировать рост указанного заболевания.

[00401] Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования роста заболевания (*например,* рака, аутоиммунного заболевания, инфекционного заболевания или аллергического заболевания, или дегенеративного заболевания), включающему приведение вызывающей заболевание или ассоциированной с заболеванием клетки в контакт с SIR-экспрессирующей клеткой согласно настоящему изобретению, таким образом, что происходит активация SIRT в ответ на антиген и нацеливание на вызывающую заболевание или ассоциированную с заболеванием клетку, при этом рост указанной вызывающей заболевание или ассоциированной с заболеванием клетки ингибируется. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу предотвращения заболевания, включающий введение пациенту, подверженному риску заболевания, SIR-экспрессирующей клетки или клетки, способной генерировать SIR-экспрессирующую клетку согласно настоящему изобретению, таким образом, что происходит активация SIRT в ответ на антиген и нацеливание на вызывающую заболевание или ассоциированную с заболеванием клетку, при этом происходит предотвращение роста вызывающей заболевание или ассоциированной с заболеванием клетки. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой рак, инфекционное заболевание, иммунное заболевание, аллергическое заболевание или дегенеративное заболевание.

[00402] Согласно другому варианту реализации указанное изобретение относится к способу лечения рака у субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту SIR-экспрессирующей клетки согласно настоящему изобретению таким образом, чтобы обеспечить лечение рака у указанного субъекта. Согласно одному аспекту рак, ассоциированный с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе, представляет собой рак крови или гематологический рак. Согласно одному аспекту указанный гематологический рак

представляет собой лейкоз или лимфому. Согласно одному аспекту рак, ассоциированный с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе включает рак и злокачественные новообразования, включающие, не ограничиваясь перечисленными, *например,* один или более из видов острых лейкозов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, *например,* В-клеточный острый лимфоидный лейкоз («В-ОЛЛ»), пре-В клеточный острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз («Т-ОЛЛ»), острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ); один или более хронических лейкозов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, *например,* хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ). Дополнительные виды рака или гематологических состояний, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленными, *например,* В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, новообразование из бластных плазмацитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лейкоз ворсистых клеток, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, новообразование из плазмацитоидных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема, и «предлейкоз», который представлен совокупностью разнообразных гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови, и т.п. Дополнительно, заболевания, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе включают, не ограничиваясь перечисленным, *например,* атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе.

[00403] Согласно еще одному варианту реализации указанное изобретение относится к способу лечения заболевания у субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту SIR-экспрессирующей клетки согласно настоящему изобретению таким образом, чтобы обеспечить лечение указанного заболевания у указанного субъекта. Согласно одному аспекту указанное заболевание, ассоциированное с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена согласно описанию в настоящем документе, представляет собой инфекционное заболевание. Согласно одному аспекту указанное инфекционное заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с инфекцией ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирусом, аденоассоциированным вирусом, вирусом ВК, герпесвирусом человека 6, герпесвирусом человека 8, вирусом гриппа А, вирусом гриппа В, вирусом парагриппа, вирусом птичьего гриппа, коронавирусами MERS и SAR, вирусом Конго-крымской геморрагической лихорадки, риновирусом, энтеровирусом, вирусом Денге, вирусом Западного Нила, вирусом Эбола, вирусом Марбург, вирусом лихорадки Ласса, вирусом Зика, РСВ, вирусом кори, вирусом эпидемического паротита, риновирусом, ветряночным вирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2, вирусом ветряной оспы, ВИЧ-1, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом гепатита, энтеровирусом, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусами Нипах и лихорадки долины Рифт, вирусом японского энцефалита, туберкулезными микобактериями, видами атипичных микобактерий, Pneumocystis jirovecii, токсоплазмозом, риккетсиями, нокардиями, аспергиллами, мукоровыми грибами или видами Candida.

[00404] Согласно еще одному варианту реализации указанное изобретение относится к способу лечения заболевания у субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту SIR-экспрессирующей клетки согласно настоящему изобретению таким образом, что это обеспечивает лечение указанного заболевания у указанного субъекта. Согласно одному аспекту указанное заболевание, ассоциированное с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена согласно описанию в настоящем документе,

представляет собой иммунное, или аллергическое, или дегенеративное заболевание. Согласно одному аспекту указанное иммунное или дегенеративное заболевание представляет собой сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, анкилозирующий спондилит, тиреоидит Хашимото, СКВ, саркоидоз, склеродермию, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь «трансплантат против хозяина», аллергию на арахис, хроническую спонтанную крапивницу, пищевую аллергию, сенную лихорадку, сезонную аллергию, аллергию на пыльцу, ГЛГ (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз), амилоидоз или болезнь Альцгеймера.

[00405] Согласно некоторым вариантам реализации рак, лечение или предотвращение которого может осуществляться с применением SIR-экспрессирующей клетки согласно настоящему изобретению, представляет собой множественную миелому. Множественная миелома представляет собой рак, характеризующийся накоплением клона плазматических клеток в костном мозге. Современные способы терапии множественной миеломы включают, не ограничиваясь перечисленными, лечение леналидомидом, который представляет собой аналог талидомида. Леналидомид обладает активностью, включающей противоопухолевую активность, ингибирование ангиогенеза и иммуномодуляцию. В целом, считается, что клетки миеломы являются отрицательными по экспрессии ассоциированного с раком антигена CD19 согласно описанию в настоящем документе, по результатам проточной цитометрии. Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации CD19SIR, *например,* согласно описанию в настоящем документе, может применяться для нацеливания на клетки миеломы. Согласно некоторым вариантам реализации терапия SIR согласно настоящему изобретению может применяться в комбинации с одним или более дополнительными видами терапии, *например,* лечением леналидомидом. Другие SIR, описанные в настоящем документе, *например,* BCMA-SIR, CD138-SIR, CSI-SIR, GPRC5D-SIR *и т.п.*, могут быть также применяться для лечения или предотвращения множественной миеломы.

[00406] Настоящим изобретением предусмотрен тип клеточной

терапии, при котором иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки или стволовые клетки, которые дают начало Т-клеткам) генетически модифицируют для экспрессии синтетического антигенного рецептора (SIR), и SIR-экспрессирующую Т-клетку или стволовую клетку инфузируют нуждающемуся в этом реципиенту. Указанная инфузированная клетка способна к киллингу ассоциированных с заболеванием клеток (*например,* опухолевых клеток или инфицированных вирусами клеток) у реципиента. В отличие от терапии антителами SIR-модифицированные иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки, стволовые клетки) способны к репликации *in vivo*, результатом которой является долгосрочная персистентность, которая может приводить к продолжительному контролю опухоли. Согласно различным аспектам введенные пациенту иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки или стволовые клетки, которые могут давать начало Т-клеткам) или их потомство, персистируют в организме пациента на протяжении по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет после введения указанных Т-клеток или стволовые клеток пациенту.

[00407] Настоящим изобретением также предусмотрен тип клеточной терапии, при котором иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) модифицируют, *например, in vitro* транскрибируемой РНК, для транзиентной экспрессии синтетического антигенного рецептора (SIR), и указанную SIRT-клетку инфузируют нуждающемуся в этом реципиенту. Указанная инфузированная клетка способна к киллингу ассоциированных с заболеванием клеток (*например,* опухолевых клеток или инфицированных вирусами клеток) у реципиента. Соответственно, согласно различным аспектам введенные пациенту иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки), присутствуют у него на протяжении менее чем одного

месяца, *например,* трех недель, двух недель, одной недели после введения указанной Т-клетки пациенту.

[00408] Настоящим изобретением также предусмотрен тип клеточной терапии, при которой стволовые клетки (*например,* гематопоэтические стволовые клетки, или лимфоидные стволовые клетки, или эмбриональные стволовые клетки, или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки), которые способны давать начало иммунным эффекторным клеткам (*например,* Т-клетки), модифицируют для экспрессии синтетического антигенного рецептора (SIR) и вводят нуждающемуся в этом реципиенту. Введенные стволовые клетки дают начало иммунным эффекторным клеткам (*например,* Т-клеткам) после трансплантации реципиенту, которые (*т.е.* иммунные эффекторные клетки) способны к киллингу ассоциированных с заболеванием клеток у реципиента. Соответственно, согласно различным аспектам иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки), продуцируемые у пациента после введения SIR-экспрессирующих стволовых клеток, персистируют в организме пациента в течение по меньшей мере одной недели, 2 недель, 3 недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет, пяти лет, 10 лет или 20 лет после введения указанных Т-клеток или стволовых клеток пациенту. Настоящим изобретением также предусмотрен тип клеточной терапии, при котором стволовые клетки, которые способны давать начало иммунным эффекторным клеткам (*например,* Т-клеткам), модифицируют для экспрессии синтетического антигенного рецептора (SIR) и подвергают дифференцировке *in vitro* для получения иммунных эффекторных клеток, которые инфузируют нуждающемуся в этом реципиенту. Инфузированные иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) после инфузии пациенту способны к киллингу ассоциированных с заболеванием клеток у реципиента. Соответственно, согласно различным аспектам иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки), которые вводят

пациенту, персистируют в организме пациента на протяжении по меньшей мере 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, одной недели, 2 недель, 3 недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет, пяти лет, 10 лет или 20 лет.

[00409] Настоящим изобретением также предусмотрен тип клеточной терапии, при котором иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) модифицируют для экспрессии SIR, кодирующего аутоантиген (*например,* Dsg3 или Dsg1). Такой экспрессирующий аутоантиген SIR согласно настоящему описанию может применяться для эрадикации В-клеток и плазматических клеток, которые экспрессируют аутоантитело к указанному аутоантигену. Такой экспрессирующий аутоантиген SIR может применяться для лечения и предотвращения аутоиммунных расстройств, таких как обыкновенная пузырчатка.

[00410] Настоящим изобретением также предусмотрен тип клеточной терапии, при котором регуляторные иммунные эффекторные клетки (*например,* T_{REG}, или CD25+ Т-клетки) модифицируют для экспрессии SIR, нацеленного на специфический антиген. Такие SIR-T_{REG} вводят пациенту для подавления иммунного ответа против специфического антигена. Указанные SIR-T_{REG} могут применяться для предотвращения и лечения аутоиммунных заболеваний и для повышения иммунотолерантности. Без связи с какой-либо конкретной теорией противоопухолевый иммунный ответ, вызываемый SIR-модифицированными иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками), может представлять собой активный или пассивный иммунный ответ, или, как вариант, может быть обусловлен прямым или непрямым иммунным ответом. Согласно одному аспекту трансдуцированные SIR иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) демонстрируют специфическую секрецию провоспалительных цитокинов и мощную цитолитическую активность в ответ на пораженные заболеванием клетки человека (*например,* раковые или

инфицированные клетки), экспрессирующие ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе, противостоят растворимому ассоциированному с заболеванием антигену согласно описанию в настоящем документе, опосредуют фоновый киллинг и опосредуют регрессию развившегося заболевания у человека, в том числе рака. Например, менее антигенные опухолевые клетки в составе гетерогенного поля экспрессирующей ассоциированный с раком антиген согласно описанию в настоящем документе опухоли могут быть восприимчивы к непрямой деструкции перенаправленными ассоциированным с раком антигеном согласно описанию в настоящем документе иммунными эффекторными клетками (*например,* Т-клетками), ранее вступившими в реакцию со смежными антиген-положительными раковыми клетками.

[00411] Согласно одному аспекту модифицированные полностью человеческим SIR иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) согласно настоящему описанию могут представлять собой тип вакцины для иммунизации ex vivo и/или терапии *in vivo* у млекопитающего. Согласно одному аспекту указанное млекопитающее представляет собой человека. Согласно одному аспекту указанное млекопитающее представляет собой собаку.

[00412] Применительно к иммунизации ex vivo по меньшей мере что-либо одно из следующего осуществляют *in vitro* до введения клетки млекопитающему: i) размножение указанных клеток, ii) введение нуклеиновой кислоты, кодирующей SIR, в указанные клетки, или iii) криоконсервация указанных клеток.

[00413] Процедуры ex vivo хорошо известны в данной области техники и подробнее описаны ниже. Вкратце, клетки выделяют из организма млекопитающего (*например,* человека) и генетически модифицируют (*т.е.* трансдуцируют или трансфицируют *in vitro*) вектором, экспрессирующим SIR согласно описанию в настоящем документе. SIR-модифицированная клетка может вводиться реципиенту-млекопитающему для обеспечения благоприятного терапевтического эффекта. Указанный реципиент-млекопитающее может представлять собой человека, а SIR-модифицированная клетка может быть аутологичной для реципиента. Как вариант, указанные клетки могут быть аллогенными, сингенными или ксеногенными для

реципиента.

[00414] Согласно другому варианту реализации SIR-модифицированные клетки используют ex vivo для очищения костного мозга или гематопоэтических стволовых клеток периферической крови от ассоциированных с заболеванием клеток (*например*, раковых клеток). Например, Т-клетки, экспрессирующие CD19-SIR, культивируют совместно с образцом костного мозга или стволовых клеток периферической крови, взятых от пациента, страдающего острым лимфоцитарным лейкозом или неходжкинской лимфомой, для киллинга каких-либо клеток лейкоза или лимфомы, присутствующих в препарате костного мозга или стволовых клеток периферической крови. После культивирования подходящей продолжительности *in vitro* (ex vivo), которая может варьировать в диапазоне от 6 часов до нескольких дней, очищенный образец костного мозга и периферической крови используют в качестве аутологичного трансплантата у пациента.

[00415] Процедура размножения ex vivo гематопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, описанная в патенте США №5199942, включенном в настоящий документ посредством ссылки, может быть применена к клеткам согласно настоящему изобретению. В данной области техники известны другие подходящие способы, соответственно, настоящее изобретение не ограничено каким-либо конкретным способом размножения клеток ex vivo. Вкратце, культивирование и размножение ex vivo иммунных эффекторных клеток (*например*, Т-клеток) включает: (1) взятие CD34+ гематопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у млекопитающего из собранной периферической крови или эксплантатов костного мозга; и (2) размножение таких клеток ex vivo. Наряду с клеточными факторами роста, описанными в патенте США №5199942, другие факторы, такие как flt3-L, IL-1, IL-3 и лиганд c-kit, могут применяться для культивирования и размножения указанных клеток.

[00416] Наряду с применением вакцины на основе клеток для иммунизации ex vivo в настоящем изобретении также предложены композиции и способы иммунизации *in vivo*, чтобы вызывать иммунный ответ, направленный против антигена, у пациента.

[00417] В целом, клетки, активированные и размноженные согласно описанию в настоящем документе, могут использоваться для лечения и предотвращения заболеваний, возникающих у индивидуумов с иммунной недостаточностью. В частности, SIR-модифицированные иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) согласно настоящему описанию используют при лечении заболеваний, расстройств и состояний, ассоциированных с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена (*например,* ракового антигена или вирусного антигена) согласно описанию в настоящем документе. Согласно определенным аспектам клетки согласно настоящему описанию используют при лечении пациентов с риском развития заболеваний, расстройств и состояний, ассоциированных с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена согласно описанию в настоящем документе. Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены способы лечения или предотвращения заболеваний, расстройств и состояний, ассоциированных с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена согласно описанию в настоящем документе, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества SIR-модифицированных иммунных эффекторных клеток (*например,* Т-клеток) или стволовых клеток, которые способны продуцировать иммунные эффекторные клетки согласно настоящему описанию.

[00418] Согласно одному аспекту SIR-экспрессирующие клетки согласно настоящему описанию могут применяться для лечения пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное образование, или представляет собой предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или предлейкоз. Дополнительные заболевания, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным, *например,* атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, экспрессирующие ассоциированный с раком антиген согласно описанию в настоящем документе. Не связанные с раком симптомы, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с

заболеванием антигена согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, *например,* аутоиммунное заболевание, (*например,* волчанку), воспалительные расстройства (аллергию и астму), инфекционные состояния (*например,* ВИЧ-1, ЦМВ, EBV, грипп) и трансплантацию.

[00419] SIR-модифицированные иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки) согласно настоящему описанию могут вводиться либо отдельно, либо в составе фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или с другими компонентами, такими как IL-2 или другие цитокины, или популяции клеток.

[00420] Гематологический рак или раковые состояния крови представлены такими типами рака, как лейкоз, лимфома и злокачественные лимфопролиферативные состояния, поражающие кровь, костный мозг и лимфатическую систему.

[00421] Лейкоз может быть классифицирован как острый лейкоз и хронический лейкоз. Острый лейкоз может быть дополнительно классифицирован как острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ). Хронический лейкоз включает хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ) и хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ). Другие родственные состояния включают миелодиспластические синдромы (МДС, ранее известный как «предлейкоз»), которые представлены совокупностью разнообразных гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови и риском трансформации в ОМЛ.

[00422] Лимфома представляет собой группу опухолей из клеток крови, развивающихся из лимфоцитов. Примеры лимфом включают неходжкинскую лимфому и лимфому Ходжкина.

[00423] В настоящем изобретении предложены композиции и способы для лечения и предотвращения рака. Согласно одному аспекту указанный рак представляет собой гематологический рак или рак крови, включая, но не ограничиваясь указанным, гематологический рак, такой как лейкоз или лимфома. Согласно одному аспекту SIR-экспрессирующие клетки согласно настоящему описанию могут применяться для лечения рака и злокачественных

новообразований, таких как, не ограничиваясь указанным, *например,* острые лейкозы, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, *например,* В-клеточный острый лимфоидный лейкоз («В-ОЛЛ»), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз («Т-ОЛЛ»), острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ); одного или более хронических лейкозов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, *например,* хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); дополнительных видов гематологического рака или гематологических состояний, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, *например,* В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, новообразования из бластных плазмацитоидных дендритных клеток, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лейкоза ворсистых клеток, мелкоклеточной или крупноклеточной фолликулярной лимфомы, злокачественных лимфопролиферативных состояний, MALT-лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, множественной миеломы, миелодисплазии и миелодиспластического синдрома, неходжкинской лимфомы, плазмобластной лимфомы, новообразования из плазмацитоидных дендритных клеток, макроглобулинемии Вальденстрема и «предлейкоза», который представлен совокупностью разнообразных гематологических состояний, объединенных неэффективным продуцированием (или дисплазией) миелоидных клеток крови, и т.п. Дополнительные заболевания, ассоциированные с экспрессией ассоциированного с раком антигена согласно описанию в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, *например,* атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, экспрессирующие ассоциированный с раком антиген согласно описанию в настоящем документе.

[00424] Согласно настоящему изобретению также предложены способы ингибирования пролиферации или уменьшения популяции экспрессирующих ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеток, включающие приведение популяции клеток, содержащих экспрессирующую ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе

клетку, в контакт с SIR-экспрессирующей Т-клеткой согласно настоящему описанию, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно специфическому аспекту в настоящем изобретении предложены способы ингибирования пролиферации или уменьшения популяции пораженных заболеванием клеток, экспрессирующих ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе, включающие приведение в контакт популяции экспрессирующих ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе раковых клеток с SIR-экспрессирующей Т-клеткой согласно настоящему описанию, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложены способы ингибирования пролиферации или уменьшения популяции пораженных заболеванием клеток, экспрессирующих ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе, включающий приведение в контакт популяции экспрессирующих ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеток с SIR-экспрессирующей Т-клеткой согласно настоящему описанию, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно определенным аспектам SIR-экспрессирующая Т-клетка согласно настоящему описанию уменьшает количество, число, объем или процент клеток и/или пораженных заболеванием клеток по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% у субъекта с миелоидным лейкозом или в модели миелоидного лейкоза на животных, или при другом заболевании, ассоциированном с экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клетками, по сравнению с отрицательным контролем. Согласно одному аспекту субъект представляет собой человека. Согласно одному аспекту указанное заболевание представляет собой рак, инфекционное заболевание,

иммунное заболевание, аллергию или дегенеративное заболевание.

[00425] Согласно настоящему изобретению также предложены способы предотвращения, лечения и/или ведения заболевания, ассоциированное с экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клетками (*например,* гематологического рака или атипичного рака, или инфекционного заболевания, или иммунного заболевания, или аллергического заболевания, или дегенеративного заболевания, экспрессирующего ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе), включающие введение нуждающемуся субъекту SIR-T-клетки согласно настоящему описанию, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно одному аспекту указанный субъект представляет собой человека. Неограничивающие примеры расстройств, ассоциированных с экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клетками включают аутоиммунные расстройства (такие как волчанка), воспалительные расстройства (такие как аллергия и астма), инфекции (такие как ВИЧ-1, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), грипп, ЦМВ, аденовирус, EBV и HHV8) и рак (такой как гематологический рак или атипичные виды рака, экспрессирующие ассоциированный с раком антиген согласно описанию в настоящем документе).

[00426] Согласно настоящему изобретению также предложены способы предотвращения, лечения и/или ведения заболевания, ассоциированного с экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клетками, включающие введение нуждающемуся субъекту SIR-T-клетки согласно настоящему описанию, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно одному аспекту указанный субъект представляет собой человека.

[00427] Согласно настоящему изобретению предложены способы предотвращения рецидива заболевания, ассоциированного с экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген согласно

описанию в настоящем документе клетками, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту SIR-Т-клетки согласно настоящему изобретению, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой. Согласно одному аспекту указанные способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества SIR-экспрессирующей Т-клетки, описанной в настоящем документе, которая связывается с экспрессирующей ассоциированный с заболеванием антиген согласно описанию в настоящем документе клеткой, в комбинации с эффективным количеством другого терапевтического средства.

[00428] Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или предотвращения заболевания у субъекта, страдающего заболеванием или имеющим повышенный риск заболевания, которое ассоциировано с экспрессией целевого антигена, включающий введение указанному субъекту эффективного количества клетки, содержащей молекулу SIR.

[00429] Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения субъекта или предотвращения заболевания у субъекта, страдающего заболеванием или имеющим повышенный риск заболевания, которое ассоциировано с экспрессией целевого антигена, включающий введение указанному субъекту эффективного количества клеток, *например*, иммунных эффекторных клеток *(например*, популяции иммунных эффекторных клеток), содержащих молекулу SIR, при этом указанная молекула SIR содержит один или более антигенсвязывающих доменов и один или более константных цепей Т-клеточного рецептора, причем указанный антигенсвязывающий домен связывается с целевым антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием. Неограничивающие примеры целевых антигенов соответствуют описанию в настоящем документе выше.

[00430] Согласно настоящему изобретению предложен способ введения субъекту эффективного количества клеток, *например*, иммунных эффекторных клеток, или их популяции, где каждая клетка содержит молекулу SIR, необязательно в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность и/или безопасность указанной

иммунной клетки. Согласно различным вариантам реализации указанный агент, который увеличивает эффективность и/или безопасность иммунной клетки, выбран из группы, состоящей из (i) ингибитора протеинфосфатазы; (ii) ингибитора киназы; (iii) цитокина; (iv) ингибитора иммунной ингибиторной молекулы; (v) агента, который уменьшает уровень или активность клетки T_{REG}; (vi) агента, который увеличивает пролиферацию и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; (vii) хемокина; (viii) агента, который усиливает экспрессию SIR; (ix) агента, который позволяет регулировать экспрессию или активность SIR; (x) агента, который позволяет контролировать выживание и/или персистентность SIR-модифицированных клеток; (xi) агента, который контролируют побочные эффекты SIR-модифицированных клеток; (xii) ингибитора Brd4; (xiii) агента, который доставляет терапевтический агент (*например* sHVEM) или профилактический агент к месту заболевания; (xiv) агента, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен SIR; (xv) антагониста аденозиновых рецепторов A2a; и (xvi) любой комбинации (i)- (xv).

[00431] Согласно некоторым вариантам реализации подлежащее лечению или предотвращению заболевание представляет собой гематологический рак. Согласно дополнительным вариантам реализации указанный гематологический рак представляет собой лейкоз. Неограничивающие примеры острых лейкозов включают В-клеточный острый лимфоидный лейкоз («В-ОЛЛ»), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз («Т-ОЛЛ»), острый лимфоидный лейкоз (ОЛЛ); один или более хронических лейкозов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); дополнительные виды гематологического рака или гематологических состояний, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, новообразование из бластных плазмацитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лейкоз ворсистых клеток, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные

состояния, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, плазмобластную лимфому, новообразование из плазмацитоидных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема, и «предлейкоз», который представлен совокупностью разнообразных гематологических состояний, которые объединяет неэффективное продуцирование (или дисплазия) миелоидных клеток крови; и заболевания, ассоциированные с экспрессией опухолевого антигена, описанного в настоящем документе, включая, не ограничиваясь перечисленным, атипичные и/или неклассические виды рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, экспрессирующие опухолевый антиген согласно описанию в настоящем документе; и любую их комбинацию. Согласно другому варианту реализации заболевание, ассоциированное с опухолевым антигеном, описанным в настоящем документе, представляет собой солидную опухоль.

[00432] Согласно некоторым вариантам реализации опухолевый антиген, ассоциированный с указанным заболеванием, выбирают из: CD5, CD19, CD123, CD22, CD23, CD30, CD171, CS-1, CLL-1 (CLECL1), CD33, EGFRviii, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, ПСМА, ROR1, FLT3, TAG72, CD38, CD44v6, КЭА, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, мезотелина, IL-11Ra, АПСК, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, рТРФ-бета, SSEA-4, CD20, рецептора фолиевой кислоты альфа, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, рЭФР, NCAM, простазы, PAP, ELF2M, эфрина B2, FAP, рецептора IGF-I, CalX, LMP2, gp100, bcr-abl, тирозиназы, EphA2, фукозил-GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, о-ацетил-GD2, рецептора фолиевой кислоты бета, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ES0-1, LAGE-1a, MAGE-A1, MAGE A1, ETV6- ОМЛ, белка спермы 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, связанного с Fos антигена 1, p53, мутанта p53, простеина, сурвивина и теломеразы, PCTA-1/галектина 8, MelanA/MART1, мутанта Ras, hTERT, точек разрыва транслокации при саркоме, ML-IAP, ERG (слитого гена TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, андрогенового рецептора, циклина B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1,

BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, обратной транскриптазы теломеразы человека, RU1, RU2, легумаина, ВПЧ E6, E7, кишечной карбоксилэстеразы, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, FCRL5, IGLLI, MPL, ФИТЦ, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1, TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tn Ag, CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), CCR4, GD3, глипикана-3 (GPC3), SLAMF6, SLAMF4, HTLV1-Tax, EBV-EBNA3c, HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлорного канала низкой проводимости, антигена, распознаваемого антителом TNT, TSHR, CD 171, CS-1, CLL-1, GD3, Tn Ag, FLT3, CD38, CD44v6, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, B7H3, KIT, IL-13Ra2, IL-llRa, АПСК, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, рТРФ-бета, SSEA-4, MUC1, рЭФР, NCAM, CalX, LMP2, EphA2, фукозил-GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, о-ацетил-GD2, рецептора фолиевой кислоты бета, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, ETV6-AML, белка спермы 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, связанного с Fos антигена 1, мутанта p53, hTERT, точек разрыва транслокации при саркоме, ML-IAP, ERG (слитого гена TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, андрогенового рецептора, циклина B1, MYCN, RhoC, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5, IGLLI, TSHR, CLDN6,

GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K и OR51E2.

[00433] Согласно некоторым вариантам реализации подлежащее лечению заболевание представляет собой инфекционное заболевание, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, инфекцию ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирус, аденоассоциированный вирус, ВК вирус, герпесвирусом человека 6, герпесвирусом человека 8, вирусом гриппа, вирусом парагриппа, вирусом птичьего гриппа, коронавирусами MERS и SAR, вирусом Конго-крымской геморрагической лихорадки, риновирусом, энтеровирусом, вирусом Денге, вирусом Западного Нила, вирусом Эбола, вирусом Марбург, вирусом лихорадки Ласса, вирусом Зика, PCB, вирусом кори, вирусом эпидемического паротита, риновирусом, ветряночным вирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2, вирусом ветряной оспы, ВИЧ-1, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом гепатита, энтеровирусом, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусами Нипах и лихорадки долины Рифт, вирусом японского энцефалита, туберкулезными микобактериями, видами атипичных микобактерий, Pneumocystis jirovecii, токсоплазмозом, риккетсиями, нокардиями, аспергиллами, мукоровыми грибами или видами Candida. При таких заболеваниях целевой антиген, ассоциированный с указанным заболеванием, выбирают из: гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HIV-1-gag, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина гриппа А (ГА) и GAD.

[00434] Подлежащее лечению или предотвращаемое с применением способов и композиций согласно настоящему изобретению заболевание может представлять собой иммунное или дегенеративное заболевание, *например,* сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, анкилозирующий спондилит, тиреоидит Хашимото, СКВ, саркоидоз, склеродермию, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь «трансплантат против хозяина» или болезнь Альцгеймера. Согласно таким вариантам реализации указанный целевой антиген, ассоциированный с заболеванием, представляет

собой аутоантитело. Примеры аутоантител, подходящих в качестве мишеней для SIR, представлены аутоантителами против Dsg3 или Dsg1.

[00435] Дополнительные неограничивающие примеры заболеваний, ассоциированных с экспрессией целевого антигена, включают любые из перечисленных ниже видов рака или связанных с ними состояний: рак толстой кишки, рак прямой кишки, почечноклеточная карцинома, рак печени, немелкоклеточная карцинома легкого, рак тонкого кишечника, рак пищевода, меланома, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожная или интраокулярная злокачественная меланома, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карцинома фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, карцинома шейки матки, карцинома влагалища, карцинома вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечной железы, саркомы мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, солидные опухоли детского возраста, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, карцинома почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночника, глиомы ствола мозга, аденома гипофиза, саркома Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточная лимфома, индуцированный факторами окружающей среды рак, комбинации указанных видов рака и очаги метастатического поражения указанными видами рака.

[00436] Согласно определенным вариантам реализации способов или применений, описанных в настоящем документе, молекулу SIR вводят в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность иммунной эффекторной клетки, *например,* с чем-либо одним или более из ингибитора протеинфосфатазы, ингибитора киназы, цитокина, хемокина, scFV-фрагмента, биспецифического антитела, ингибитора иммунной ингибиторной молекулы; клеточного сигнального белка, вирусного сигнального белка; или агента, который уменьшает уровень или активность клетки T_{REG}. Неограничивающие примеры ингибиторов протеинфосфатаз включают

ингибитор SHP-1 и/или ингибитор SHP-2. Неограничивающие примеры ингибиторов киназ включают ингибитор CDK4, ингибитор CDK4/6 (*например,* палбоциклиб), ингибитор BTK (*например,* ибрутиниб или RN-486), ингибитор mTOR (*например,* рапамицин или эверолимус (RAD001)), ингибитор MNK или двойной ингибитор P13K/mTOR. Согласно одному варианту реализации указанный ингибитор BTK не снижает или не ингибирует киназную активность индуцируемой интерлейкином 2 киназы (ITK). Неограничивающий пример антагониста рецептора A2a включает випаденант. Согласно некоторым вариантам реализации указанный агент, который ингибирует иммунную ингибиторную молекулу, может представлять собой что-либо одно или более из антитела или фрагмента антитела, ингибиторной нуклеиновой кислоты, коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR), эффекторной нуклеазы, подобной активаторам транскрипции (TALEN) или эндонуклеазы с цинковыми пальцами (ZFN), которая ингибирует экспрессию ингибиторной молекулы. Согласно другим вариантам реализации способов или применений, описанных в настоящем документе, указанный агент, который уменьшает уровень или активность клеток TREG, выбран из циклофосфамида, антитела против GITR, истощающего антитела к CD25 или их комбинации. Согласно определенным вариантам реализации способов или применений, описанных в настоящем документе, указанная иммунная ингибиторная молекула выбрана из группы, состоящей из PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3, и CEACAM-5. Согласно другим вариантам реализации цитокин выбран из IL2, IL-7, IL-15 или IL-21, или представлен обоими последними цитокинами. Согласно другим вариантам реализации иммунную эффекторную клетку, содержащую молекулу SIR, и второй, *например,* любой из комбинированных терапевтических агентов согласно описанию в настоящем документе (*например,* агент, который увеличивает эффективность иммунной эффекторной клетки) вводят по существу одновременно или последовательно.

[00437] Согласно другим вариантам реализации указанный агент, который ингибирует ингибиторную молекулу, содержит первый

полипептид, содержащий ингибиторную молекулу или ее фрагмент, и второй полипептид, который обеспечивает поступление положительного сигнала в клетку, при этом указанные первый и второй полипептиды экспрессируются на содержащих SIR иммунных клетках, причем (i) указанный первый полипептид включает PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5 или их фрагмент; и/или (ii) указанный второй полипептид содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен. Согласно одному варианту реализации первичный сигнальный домен содержит функциональный домен CD3-зета; и/или костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный домен белка, выбранного из 41BB, CD27 и CD28.

[00438] Согласно одному варианту реализации для лечения рака, инфекционных или иммунных заболеваний применяют инфузию лимфоцитов, например, инфузию аллогенных лимфоцитов, при этом инфузионный состав с лимфоцитами включает по меньшей мере одну SIR-экспрессирующую клетку согласно настоящему описанию. Согласно одному варианту реализации для лечения рака, инфекционных или иммунных заболеваний применяют инфузию аутологичных лимфоцитов, при этом инфузионный состав с аутологичными лимфоцитами содержит по меньшей мере одну SIR-экспрессирующую клетку согласно описанию в настоящем документе.

[00439] Согласно одному варианту реализации указанный способ включает введение клетки, экспрессирующей молекулу SIR согласно описанию в настоящем документе, в комбинации с агентом, который повышает активность SIR-экспрессирующей клетки, представляющим собой цитокин, *например,* IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, или их комбинацию. Указанный цитокин может быть доставлен в комбинации, *например,* одновременно с введением или через непродолжительное время после введения SIR-экспрессирующей клетки. Как вариант, указанный цитокин может быть доставлен через продолжительный период времени после введения SIR-экспрессирующей клетки, *например,* после оценки ответа субъекта на SIR-экспрессирующую клетку. Согласно одному варианту реализации указанный цитокин вводят субъекту одновременно

(*например,* вводят в тот же день) с введением или через непродолжительное время после введения (*например,* вводят через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней после введения) клетки или популяции клеток по любому из пп. 143-161. Согласно другим вариантам реализации указанный цитокин вводят субъекту через продолжительный период времени (*например,* по меньшей мере через 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 10 недель или более) после введения клетки или популяции клеток, или после оценки ответа субъекта на указанную клетку.

[00440] Согласно другим вариантам реализации клетки, экспрессирующие молекулу SIR, вводят в комбинации с агентом, который облегчает один или более побочных эффектов, ассоциированных с введением клетки, экспрессирующей молекулу SIR. Побочные эффекты, ассоциированные с SIR-экспрессирующей клеткой, могут быть выбраны из синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или неврологических осложнений. Примеры таких агентов включают стероиды (*например*, преднизон, дексаметазон), антагонисты IL6R (*например,* тоцилизумаб), ингибиторы киназы src (*например,* дазатиниб), ингибитор киназы (*например,* ибрутиниб), ингибиторы кальциневрина (*например,* такролимус или циклоспорин А) или химиотерапевтические лекарственные средства (*например,* циклофосфамид, метотрексат или винкристин).

[00441] Согласно вариантам реализации любых из вышеописанных способов или применений клетки, экспрессирующие молекулу SIR, вводят в комбинации с агентом, который обеспечивает лечение заболевания, ассоциированного с экспрессией целевого антигена, *например,* любой из второго или третьего варианта терапии согласно описанию в настоящем документе. Дополнительные примеры комбинаций включают что-либо одно или более из перечисленного ниже.

[00442] Согласно другому варианту реализации клетка, экспрессирующая молекулу SIR, *например,* согласно описанию в настоящем документе, может быть введена в комбинации с другим агентом, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен указанный SIR. Например, классическая лимфома

Ходжкина характеризуется по существу отсутствием генов, которые экспрессируются в В-клетках. Эпигенетическая репрессия специфических для В-клеток генов за счет гиперметилирования промоторов и деацетилирования гистонов; сообщается, что ослабленная экспрессия привязанных к В-клеткам транскрипционных факторов вносит вклад в утрату В-клеточного фенотипа при указанном заболевании. Du с соавторами идентифицировали ряд соединений (соединения 27, 40, 49), которые способствовали возвращению экспрессии В-клеточного фенотипа клеток при классической лимфоме Ходжкина (Blood; предварительная публикация в сети Интернет 12 октября 2016 г.). Противолейкозные лекарственные средства триоксид мышьяка и ПТРК, как сообщалось, также способствовали возвращению экспрессии В-клеточного фенотипа при классической лимфоме Ходжкина, при использовании по отдельности или в комбинации с идентифицированными соединениями 27, 40 и 49. Согласно одному варианту реализации клетка, экспрессирующая SIR, нацеленный на В-клеточные маркеры, такие как CD19, CD20, CD22 и т.д., может быть введена в комбинации с одним или более из соединений 27, 40, 49, триоксида мышьяка и ПТРК.

[00443] Согласно другому варианту реализации SIR-экспрессирующую иммунную эффекторную клетку согласно настоящему описанию, *например,* Т-клетку, NK-клетку или гематопоэтическую стволовую клетку, вводят субъекту наряду с агентом, который разрушает иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли при определенных видах рака. Согласно одному варианту реализации указанный агент, который разрушает иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли при раке, представляет собой антагонист аденозинового рецептора А2а. Пример антагониста аденозинового рецептора А2а, который может быть введен наряду с SIR-экспрессирующими иммунными эффекторными клетками согласно настоящему описанию, представляет собой випаденант.

[00444] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующую иммунную эффекторную клетку согласно настоящему описанию, *например,* Т-клетку, NK-клетку или гематопоэтическую стволовую клетку, вводят субъекту, которому ранее проводили

трансплантацию стволовых клеток, *например,* трансплантацию аутологичных стволовых клеток или трансплантацию аллогенных стволовых клеток.

[00445] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующую иммунную эффекторную клетку согласно настоящему описанию, *например,* Т-клетку, NK-клетки или гематопоэтические стволовые клетки, вводят субъекту, ранее получившему дозу химиотерапевтического средства, такого как мелфалан, флударабин или циклофосфамид.

[00446] Согласно одному варианту реализации SIR-экспрессирующую иммунную эффекторную клетку согласно настоящему описанию, *например,* Т-клетку, NK-клетки или гематопоэтические стволовые клетки, вводят субъекту, ранее получившему дозу лекарственного средства, которое повышает экспрессию целевого антигена SIR, такого как соединения 27, 40 и 49 (Du, J et al, Blood, предварительная публикация в сети Интернет 12 октября 2016 г.), триоксид мышьяка или ПТРК.

[00447] Согласно одному варианту реализации клетку, экспрессирующая молекулу SIR, *например,* молекулу SIR, описанную в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность клетки, экспрессирующей молекулу SIR, *например,* агент, описанный в настоящем документе.

[00448] Согласно одному варианту реализации клетки, экспрессирующие молекулу SIR, *например,* молекулу SIR, описанную в настоящем документе, вводят в комбинации с низкой, повышающей иммунитет дозой ингибитора mTOR. Безотносительно какой-либо теории, считается, что лечение низкой, повышающей иммунитет дозой (*например,* дозой, которая полностью не подавляет иммунную систему, но достаточной для улучшения иммунной функции) сопровождается снижением числа положительных по PD-1 Т-клеток или увеличением числа отрицательных по PD-1 клеток. Истощение по положительным по PD-1 Т-клеткам, однако не отрицательным по PD-1 Т-клеткам, может быть осуществлено путем захвата клетками, которые экспрессируют лиганд PD-1, *например,* PD-L1 или PD-L2.

[00449] Для измерения активности SIR могут также быть использованы модели на животных. Например, может быть

использована модель ксенотрансплантата, задействующая SIR^+ Т-клетки, специфические в отношении ассоциированного с раком антигена человека согласно описанию в настоящем документе, для лечения первичного пре-В-ОЛЛ человека у мышей с иммунодефицитом. См., например, Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(S): 1453-1464 (2009). Очень кратко, после развития ОЛЛ мышей случайным образом распределяют по группам лечения. Разные количества сконструированных специфических в отношении ассоциированных с раком антигенов SIR (*например* CD19-SIR) Т-клеток одновременно инъецируют в соотношении 1:1 мышам NOD-SCID-$\gamma^{-/-}$, несущим В-ОЛЛ. Число копий вектора со специфическим в отношении ассоциированного с раком антигена SIR в ДНК из селезенки мышей оценивают в разные моменты времени после инъекции Т-клеток. Лейкоз у животных оценивают с недельными интервалами. Измеряют число бластных клеток периферической крови у мышей, которым инъецировали В-ОЛЛ-SIR+ Т-клетки или ложнотрансдуцированные Т-клетки. Кривые выживания для групп сравнивают с использованием лог-рангового критерия. Кроме того, могут также быть проанализированы абсолютные количества CD4+ и CD8+ Т-клеток периферической крови через 4 недели после инъекции Т-клеток мышам NOD-SCID-$\gamma^{-!-}$. Мышам инъецируют клетки лейкоза и через 3 недели инъецируют Т-клетки, сконструированные для экспрессии SIR бицистронным лентивирусным вектором, который кодирует SIR, соединенный с eGFP. Т-клетки нормируют по 45-50% входному сигналу от GFP+ Т-клеток, полученному путем смешивания с ложнотрансдуцированными клетками перед инъекцией, и подтверждают с помощью проточной цитометрии. Лейкоз у животных оценивают с интервалом 1 неделя. Кривые выживания для групп, получавших SIR+ Т-клетки, сравнивают с использованием лог-рангового критерия.

[00450] Может быть проведена оценка дозозависимого ответа на лечение SIR. См., например, Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(S): 1453-1464 (2009). Например, берут периферическую кровь через 35-70 дней после развития лейкоза у мышей, которым инъецировали на 21 день либо SIR-Т-клетки, либо эквивалентное количество ложнотрансдуцированных Т-клеток, либо не инъецировали

Т-клетки. У мышей из каждой группы случайным образом брали кровь для определения количества бластных клеток B+ ОЛЛ периферической крови и затем умерщвляли на 35 и 49 дни. Остальных животных оценивают на 57 и 70 дни.

[00451] Оценка пролиферации клеток и продуцирования цитокинов была ранее описана, *например,* в источнике: Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(S): 1453-1464 (2009). Вкратце, оценку опосредованной SIR пролиферации осуществляют в микротитрационных планшетах путем смешивания промытых Т-клеток с клетками K562, экспрессирующими ассоциированный с заболеванием антиген, описанный в настоящем документе (K19), или CD32 и CD137 (KT32-BBL), до конечного соотношения Т-клеток:клеток K562 2:1. Клетки K562 облучают гамма-излучением перед использованием. Моноклональные антитела против CD3 (клон OKT3) и против CD28 (клон 9.3) добавляют в культуры с клетками KT32-BBL в качестве положительного контроля для стимуляции пролиферации Т-клеток, поскольку указанные сигналы поддерживают долгосрочное размножение CD8+ Т-клеток *ex vivo*. Т-клетки в культурах подсчитывают с применением CountBright™ флуоресцентных гранул (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) и проточной цитометрии согласно описанию производителя. SIR+ Т-клетки идентифицируют по экспрессии GFP, используя Т-клетки, сконструированные с экспрессирующими eGFP-2A-связанный SIR лентивирусными векторами. В случае SIR+ Т-клеток, не экспрессирующих GFP, SIR+ Т-клетки детектируют с применением биотинилированного рекомбинантного ассоциированного с раком антигенного белка согласно описанию в настоящем документе и вторичного авидин-ФЭ-конъюгата. Экспрессия CD4+ и CD8+ на Т-клетках также одновременно детектировали с применением специфических моноклональных антител (BD Biosciences). Измерения цитокинов осуществляют на супернатантах, собранных через 24 часа после повторной стимуляции с применением набора гранул для цитометрического анализа на цитокины TH1/TH2 человека (BD Biosciences, Сан-Диего, Калифорния) в соответствии с инструкциями изготовителя. Флуоресценцию оценивают с помощью проточного цитометра FACScalibur, и данные анализируют в

соответствии с инструкциями изготовителя.

[00452] Оценка цитотоксичности может быть проведена с применением стандартного анализа высвобождения ^{51}Cr-. См., например, Milone *et al.*, Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009). Вкратце, целевые клетки (линий K562 и первичные про-B-ОЛЛ-клетки) нагружают ^{51}Cr (в виде NaCrO4, New England Nuclear, Бостон, Массачусетс) при 37°C в течение 2 часов с частым перемешиванием, промывали два раза в полной среде RPMI и высевали в микротитрационные планшеты. Эффекторные Т-клетки смешивают с целевыми клетками в лунках в полной среде RPMI с варьирующим соотношением эффекторных и целевых клеток (E:T). Также подготавливают дополнительные лунки, содержащие только среду (спонтанное высвобождение, SR) или 1% раствор детергента Triton-X 100 (полное высвобождение, TR). Через 4 часа инкубации при 37°C собирают супернатант из каждой лунки. Затем измеряют количество высвободившегося ^{51}Cr с помощью счетчика гамма-частиц (Packard Instrument Co., Уолтем, Массачусетс). Каждый вариант условий используют по меньшей мере в трех повторностях, и вычисляют процент лизиса по формуле: % Лизиса=(ER - SR) *I* (TR - SR), где ER соответствует среднему ^{51}Cr высвобождаемому при каждом экспериментальном условии. Указанные или аналогичные анализы могут быть также использованы для детекции присутствия SIR-клеток в любой популяции. Указанный анализ может быть также использован для измерения размножения и персистентности SIR-клеток в любой популяции.

[00453] Для оценки специфической миграции и пролиферации SIR в моделях на несущих опухоли животных могут применяться технологии визуализации. Такие анализы были описаны, например, в источнике: Barrett *et al.*, Human Gene Therapy 22:1575-1586 (2011). Вкратце, мышам NOD/SCID/$\gamma^{-!-}$ (NSG) инъецируют в/в клетки Nalm-6 с последующим введением спустя 7 дней Т-клеток через 4 часа после электропорации кодирующей SIR мРНК. Т-клетки стабильно трансфицируют лентивирусной конструкцией для экспрессии люциферазы светлячков, и мышей визуализируют для оценки биолюминесценции. Как вариант, терапевтическая

эффективность и специфичность одной инъекции SIR+ Т-клеток Nalm-6 в модели с ксенотрансплантатами может быть измерена следующим образом: мышам NSG инъецируют Nalm-6, трансдуцированные для стабильной экспрессии люциферазы светлячков, с последующей единственной инъекцией в хвостовую вену Т-клеток, электропорированных SIR (*например,* CD19-SIR; SEQ ID NO: 1200) согласно настоящему описанию, через 7 дней. Животных визуализируют в разные точки времени после инъекции. Например, могут быть получены тепловые карты плотности фотонов положительного по люциферазе светлячков лейкоза у репрезентативных мышей на 5 день (за 2 дня до лечения) и 8 день (через 24 часа после введения SIR+ PBL). Аналогичный способ может быть использован для оценки SIR, нацеленных на другие виды рака или другие заболевания.

[00454] Другие анализы, в том числе описанные в разделе примеров в настоящем документе, а также известные в данной области техники, могут также применяться для оценки SIR, описанных в настоящем документе.

[00455] Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию могут содержать SIR-экспрессирующую клетку, *например,* совокупность SIR-экспрессирующих клеток, согласно описанию в настоящем документе, в комбинации с одним или более фармацевтически или физиологически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Такие композиции могут содержать буферы, такие как нейтральный забуференный солевой раствор, забуференный фосфатом солевой раствор и т.п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие агенты, такие как ЭДТК или глутатион; адъюванты (*например,* гидроксид алюминия); и консерванты. Композиции согласно настоящему описанию, согласно одному аспекту, вводят в состав для внутривенного введения. Указанная композиция может дополнительно содержать вторичный активный агент (*например,* противораковый, противовирусный или антибиотический агент).

[00456] Фармацевтические композиции согласно настоящему

описанию могут вводиться способом, подходящим для подлежащего лечению (или предотвращению) заболевания. Вводимое количество и частота введения определяют такие факторы, как состояние пациента, а также тип и тяжесть заболевания пациента. При использовании терминов «иммунологически эффективное количество», «эффективное противоопухолевое количество», «эффективное для ингибирования опухоли количество» или «терапевтическое количество», или «противоинфекционный», количество композиций для введения согласно настоящему описанию может быть определено лечащим врачом с учетом индивидуальных различий возраста, массы тела, размеров опухоли, степени инфекции или метастазирования; и состояния пациента (субъекта), в зависимости от обстоятельств. В целом, можно утверждать, что фармацевтическая композиция, содержащая иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки, NK-клетки), описанные в настоящем документе, может вводиться в дозировке 10^4-10^9 клеток/кг массы тела, в некоторых случаях - в дозировке 10^5-10^6 клеток/кг массы тела, включая все целочисленные значения в пределах указанных диапазонов. Композиции Т-клеток могут также вводиться несколько раз в указанных дозировках. Клетки могут вводиться с применением методик инфузии, общеизвестных в иммунотерапии (см., например, Rosenberg *et al.*, New Eng. J. Of Med. 319:1676, 1988).

[00457] Согласно определенным аспектам может требоваться введение активированных иммунных эффекторных клеток (*например,* Т-клеток, NK-клеток) субъекту, а затем последовательное повторное взятие крови (или проведение афереза), активация содержащихся в ней иммунных эффекторных клеток (*например,* Т-клеток, NK-клеток) в соответствии с настоящим описанием, и повторная инфузия пациенту указанных активированных и размноженных иммунных эффекторных клеток (*например,* Т-клеток, NK-клеток). Указанный процесс может быть проведен несколько раз, каждые несколько недель. Согласно определенным аспектам иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки, NK-клетки) могут быть активированы в объемах взятой крови от 10 $см^3$ до 400 $см^3$. Согласно определенным аспектам активируют иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки, NK-клетки) в объемах взятой крови от

20 $см^3$, 30 $см^3$, 40 $см^3$, 50 $см^3$, 60 $см^3$, 70 $см^3$, 80 $см^3$, 90 $см^3$ или 100 $см^3$.

[00458] Согласно некоторым вариантам реализации субъекты могут подвергаться лейкоферезу, при этом лейкоциты собирают, обогащают или истощают ex vivo для отбора и/или выделения представляющих интерес клеток, *например,* Т-клеток. Указанные изоляты Т-клеток могут быть размножены с применением способов, известных в данной области техники, и обработаны и/или трансформированы таким образом, чтобы можно было ввести одну или более конструкций SIR согласно настоящему описанию, с получением таким образом SIR-Т-клетки согласно настоящему описанию. Нуждающиеся в этом субъекты могут затем проходить стандартное лечение с высокодозной химиотерапией и последующей трансплантацией стволовых клеток периферической крови. Согласно определенным аспектам субъекты получают инфузию размноженных SIR-Т-клеток согласно настоящему описанию после трансплантации или одновременно с ней. Согласно дополнительному аспекту размноженные клетки вводят до или после хирургического вмешательства.

[00459] Также предложены наборы для практической реализации настоящего изобретения, например, наборы для лечения рака у субъекта или для получения SIR-Т-клетки, которая экспрессирует один или более из SIR согласно описанию в настоящем документе. Указанные наборы могут включать молекулу нуклеиновой кислоты или молекулу полипептида, кодирующую SIR, или вектор, кодирующий SIR, наряду со способом введения указанной нуклеиновой кислоты в иммунные эффекторные клетки. Указанный набор может включать вирус, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую SIR, и химические вещества, такие как полибрен, для улучшения трансдукции вирусом. Указанный набор может содержать компоненты для выделения Т-клеток для экспрессии SIR. Как вариант, указанный набор может содержать иммунные эффекторные клетки (*например,* Т-клетки или NK-клетки) или стволовые клетки, экспрессирующие SIR. В указанный набор могут быть включены более одного из предложенных SIR. Указанный набор может включать контейнер, а также этикетку или листок-вкладыш на контейнере или

ассоциированные с контейнером.

[00460] Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и т.п. Указанные контейнеры могут быть сформированы из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер, как правило, вмещает композицию, содержащую что-либо одно или более из молекул нуклеиновых кислот, вирусов, векторов, Т-клеток, экспрессирующих SIR. Согласно нескольким вариантам реализации контейнер может содержать стерильный порт доступа (например, указанный контейнер может представлять собой пакет для внутривенного вливания растворов или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций). На этикетке или листке-вкладыше сообщается, что композицию применяют для лечения конкретного состояния. Указанные этикетка или листок-вкладыш, как правило, дополнительно включают инструкции по применению предложенных молекул нуклеиновых кислот, SIR или Т-клеток, экспрессирующих SIR, например, в способе лечения или предотвращения опухоли или получения SIR-Т-клеток. Листок-вкладыш, как правило, включает инструкции, обычно включаемые в коммерческие упаковки терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предостережениях, связанных с применением таких терапевтических продуктов. Инструктивные материалы могут быть представлены в письменной форме, в электронной форме (например, на компьютерной дискете или компакт-диске) или в визуальной форме (такой как видеофайлы). Указанные наборы могут также включать дополнительные компоненты для облегчения конкретного применения, для которого разработан набор. Соответственно, например, указанный набор может также включать средства измерения экспрессии SIR на Т-клетках, или определения числа или процента Т-клеток, которые экспрессируют SIR, или определения функциональности SIRT-клеток. Указанные наборы могут также включать буферы и другие реагенты, рутинно используемые при практической реализации конкретного способа. Такие наборы и подходящее содержание для них хорошо известны специалистам в данной области техники.

[00461] Настоящее изобретение может быть дополнительно

описано путем обращения к описанным ниже экспериментальным примерам. Указанные примеры приведены исключительно с иллюстративной целью и не предназначены для ограничения, если не указано иное. Соответственно, не предполагается, что настоящее изобретение каким-либо образом ограничено приведенными ниже примерами; напротив, предполагается, что оно включает все возможные варианты, которые становятся очевидными в результате изучения принципов, описанных в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

[00462] Активность SIR может быть протестирована с применением ряда анализов *in vitro* и *in vivo*, описанных здесь и далее в настоящем документе. Ниже предложена общая схема получения, отбора и применения подходящих SIR:

[00463] Идентификация мишени для получения SIR. Подходящую мишень для разработки направленных против нее SIR выбирают на основе поиска в литературных источниках или базах данных генной экспрессии. В целом, подходящая мишень для SIR демонстрирует более высокую экспрессию на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клетках по сравнению с нормальными здоровыми клетками.

[00464] Получение SIR. После идентификации кандидатного целевого антигена SIR разрабатывают антигенсвязывающий домен SIR на основании доступной информации из опубликованных источников. В целом, антигенсвязывающий домен SIR, как правило, основан на антителах, фрагментах антител, scFV или доменах VHH верблюдовых. Последовательности вариабельных цепей тяжелых (vH) и легких (vL) цепей антител, домены VHH верблюдовых и различные рецепторы и лиганды могут быть получены путем секвенирования или из общедоступных баз данных, и могут быть использованы для синтеза SIR с применением способов, описанных в настоящем документе, как показано в различных примерах. Последовательности, содержащие антигенсвязывающие домены SIR, кодон-оптимизируют и искусственно синтезируют с использованием общедоступного программного обеспечения (*например*, от ThermoFisher или IDT) и ПО от коммерческих поставщиков (*например*, IDT). Итоговые фрагменты амплифицируют с помощью ПЦР и клонируют в разные векторы,

содержащие разные остовы SIR с применением стандартных методик молекулярной биологии. В общем случае, конструкции SIR, как правило, клонируют в лентивирусный вектор. Последовательности конструкций SIR подтверждают с применением автоматизированного секвенирования.

[00465] Пример конструкции SIR представлен pLenti-EF1a-CD8SP-MYC3-WT1-Ab13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-WT1-Ab13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC-DWPRE [ID клона: 071516-J04](SEQ ID NO: 1380). Указанная конструкция содержит много удобных сайтов рестрикции, так что фрагменты антигенсвязывающих доменов (*например,* доменов vL и vH) могут быть вырезаны и заменены на фрагменты антигенсвязывающих доменов, нацеленные на другие антигены. Например, домен vL может быть вырезан из вектора с использованием сайтов рестрикции ферментами EcoR I и Xho I и заменен на новый фрагмент ДНК, содержащий сайты EcoRI и XhoI, и кодирующий домен vL, нацеленный на другой антиген. Указанный вектор содержит сайт Nhe I в 5′-направлении Сигнального пептида CD8 (CD8SP), который может быть также использован наряду с сайтом Xho I для клонирования нового фрагмента vL, несущего 5′-сигнальный пептид. Сайты BstB I и Mlu I могут быть использованы для замены фрагмента vH. Сайты Xho I и Spe I могут быть использованы для замены модуля, кодирующего V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A. Аналогичным образом, сайты MluI и Xba могут быть использованы для замены модуля, содержащего Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A. Вспомогательный модуль, кодирующий PAC, может быть заменен с использованием сайтов рестрикции Xba I (или Nde I) и SalI. Соответственно, специалист в данной области техники сможет использовать указанный вектор и последовательность антигенсвязывающего домена (*например,* домены vL и vH антитела) для получения SIR, нацеленных на любые другой новый антиген.

[00466] Другой пример конструкции, которая может быть использована для получения SIR, в котором антигенсвязывающий домен соединен с константной цепью TCRb, а константная цепь TCRa оставлена пустой, представлен pLenti-EF1a-CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-Pac-DWPRE

[042616-B03] (SEQ ID NO 896). Антигенсвязывающий домен может быть клонирован в указанный вектор между сайтами рестрикции ферментами BstB I и Mlu I. Как вариант, антигенсвязывающий домен с собственной сигнальной последовательностью может быть клонирована в указанный вектор между сайтами рестрикции ферментами Spe I и Mlu I.

[00467] Другой пример конструкции, которая может быть использована для получения SIR, в котором антигенсвязывающий домен соединен с константной цепью TCRa, а константная цепь TCRb оставлена пустой, представлен pLenti-EF1a-CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac-DWPRE [081415-F04] (SEQ ID NO 895). Антигенсвязывающий домен может быть клонирован в указанный вектор между сайтами рестрикции ферментами BstB I и Mlu I. Как вариант, антигенсвязывающий домен с собственной сигнальной последовательностью может быть клонирован в указанный вектор между сайтами рестрикции ферментами Spe I и Mlu I.

[00468] Получение секретируемых слитых белков антиген-Nluc. (Необязательный этап). Для тестирования экспрессии и активности связывания SIR на иммунных эффекторных клетках внеклеточный домен антигенной мишени SIR сливают с помощью короткого Gly-Ser-линкера с люциферазой, такой как Nluc, или Gluc, или Mluc7, или TurboLuc16, или PaLuc. Например, внеклеточный домен CD19 сливают внутри рамки с Nluc с помощью Gly-Ser-линкера. Указанный слитый белок несет N-концевую сигнальную последовательность. Итоговой конструкцией транзиентно трансфицируют клетки 293FT и собирают супернатант, содержащий секретируемый слитый белок, через 48-72 часа.

[00469] Получение и применение секретируемых слитых белков антигенсвязывающего домена (ABD)-Nluc. (Необязательный этап). Для идентификации подходящих линий клеток для тестирования активности SIR антигенсвязывающий домен SIR также сливают с помощью короткого Gly-Ser-линкера с люциферазой, такой как Nluc, или Gluc, или Mluc7, или TurboLuc16, или PaLuc. Например, в том случае, когда SIR основан на моноклональном антителе FMC63, нацеленном на CD19, scFV-фрагмент (vL-Gly-Ser-линкер-vH) FMC63

сливают внутри рамки с Nluc с помощью Gly-Ser-линкера. Указанный слитый белок несет N-концевую сигнальную последовательность. Итоговой конструкцией транзиентно трансфицируют клетки 293FT и собирают супернатант, содержащий секретируемый слитый белок, через 48-72 часа. Панель линий клеток тестировали на связывание со слитым белком ABD-Nluc для идентификации линий клеток, которые экспрессируют высокий уровень мишени SIR и, соответственно, могут применяться для тестирования активности SIR. В **таблице A** приведен пример перечня линий клеток, экспрессирующих разные антигенные мишени, которые могут применяться для анализа на активность SIR согласно настоящему изобретению. Линии клеток, экспрессирующие мишень SIR, могут быть также идентифицированы с применением альтернативных способов, таких как поиск в опубликованных источниках, иммуноокрашивание коммерчески доступными антителами или поиск в общедоступных базах данных генной экспрессии.

[00470] Иммунные эффекторные клетки, экспрессирующие SIR, тестируют в описанных ниже анализах для идентификации функциональных SIR.

[00471] (A) Анализ связывания с Nluc: Экспрессирующие контрольный вектор и SIR клетки Jurkat-NFAT-GFP или Т-клетки окрашивают слитым белком, содержащим целевой антиген и Nluc (согласно описанию выше), и анализируют на способность к связыванию с целевым антигеном путем измерения активности Nluc. Например, клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие SIR на основе FMC63, нацеленный на CD19, демонстрируют повышенное связывание со слитым белком CD19-Nluc по сравнению с экспрессирующим контрольный вектор клетками Jurkat-NFAT-GFP или исходными клетками Jurkat-NFAT-GFP.

[00472] (B) Индукция управляемой промотором NFAT экспрессии GFP. Экспрессирующие контрольный вектор и SIR клетки Jurkat-NFAT-GFP совместно культивировали в течение 4-24 часов с экспрессирующей целевой антиген линией клеток (описанной выше) и анализировали их способность связываться с целевым антигеном путем измерения индукция экспрессии GFP с применением проточной цитометрии. Клеточный супернатант собирают и анализируют

индукцию цитокинов (*например,* IL2).

[00473] (C) Анализ продуцирования цитокинов: Экспрессирующие контрольный вектор и SIR клетки Jurkat-NFAT-GFP или Т-клетки культивируют совместно с целевыми линиями клеток в течение 4-96 часов и исследуют индукцию экспрессии цитокинов (*например,* IL2, ИФН-γ, ФНО-α *и т.п.)* в супернатанте с применением ИФА ELISA.

[00474] (D) Анализ цитотоксической активности *in vitro* и *in vivo*: Неинфицированные Т-клетки или указанные клетки, экспрессирующие контрольный вектор или SIR, культивируют совместно с целевыми линиями клеток, экспрессирующими несекретируемую форму люциферазы (такие как Gluc, Nluc, Turboluc 16 *и т.п.)*, в течение 4-96 часов, и исследовали индукцию лизиса клеток путем измерения активности люциферазы согласно описанию в PCT/US17/52344. Также могут применяться альтернативные способы измерения цитотоксической активности (*например,* ^{51}Cr анализ высвобождения или анализ высвобождения ЛДГ) могут применяться. Активность Т-клеток, экспрессирующих SIR, может быть также проанализирована *in vivo* с применением подходящих моделей с ксенотрансплантатами на мышах с иммунодефицитом.

[00475] На основании вышеописанных способов специалист в данной области техники может легко разработать, сконструировать, протестировать и выбрать подходящим образом функционирующий SIR или пул SIR, направленных против любого антигена. Указанный SIR или пул SIR может быть использован в клинических испытаниях у человека и для клинического применения для предотвращения и лечения различных болезненных состояний. В **таблице 9** приведен пример перечня болезненных состояний у человека, лечение которых может быть проведено с применением SIR согласно настоящему описанию.

[00476] Возможно, что разные разные SIR или подгруппы SIR оптимально подходят для разных болезненных состояний в зависимости от различных факторов, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, распространенности и уровня экспрессии целевого антигена на вызывающих заболевание и

ассоциированных с заболеванием клетках, тяжести заболевания и скорости прогрессирования заболевания. Разные SIR могут оптимально подходить даже для одного и того же болезненного состояния у разных пациентов в зависимости от профиля эффективности и токсичности и состояния пациента. Согласно настоящему изобретению предложено решение для устранения значимых технических и логистических препятствий при получении разнообразного адоптивного иммунного ответа.

[00477] В норме разнообразие TCR обеспечивает реаранжировка генов. Интенсивные процессы положительного и отрицательного отбора в вилочковой железе гарантируют, что только Т-клетки, экспрессирующие αβ TCR, рестриктированные по распознаванию собственных пептидов/MHC в низкоаффинном диапазоне, могут населять периферию. Соответственно, среда вилочковой железы обеспечивает получение пула αβ Т-клеток, которые являются аутorестриктированными, однако не аутореактивными.

[00478] Получение разнообразного пула SIR из разных антигенсвязывающих доменов ограничено техническими и финансовыми препятствиями при получении и тестировании ряда антигенсвязывающих доменов. Что еще важнее, так как каждый из антигенсвязывающих доменов (*например,* фрагментов vL и vH антитела) потенциально способен связывать другие антигены и вызывать нецелевую токсичность, разнообразный пул SIR, основанный исключительно на множестве антигенсвязывающих доменов, потенциально обуславливает повышенный риск токсичности. Соответственно, потенциальное разнообразие такого пула должно быть ограничено для снижения нецелевой токсичности. Настоящее изобретение позволяет преодолеть указанную проблему за счет получения пула разнообразных SIR из единственного антигенсвязывающего домена или нескольких антигенсвязывающих доменов путем присоединения к разным вариантам цепей TCR. Разнообразие пула SIR дополнительно увеличивают за счет применения разных линкеров. Разнообразие Т-клеток, экспрессирующих указанный пул, может быть дополнительно увеличено за счет применения разных вспомогательных модулей и

терапевтических контролей согласно описанию в настоящем документе.

[00479] Указанный пул разнообразных SIR может быть использован для обеспечения разнообразия иммунного ответа против вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клеток, экспрессирующих указанный антиген. Как вариант, в пул разнообразных SIR может быть необязательно введена штрихкодирующая ДНК с применением методик, известных в данной области техники, и затем использована для отбора единственного SIR или подгруппы SIR с оптимальными биологическими и клиническими характеристиками. Указанные характеристики могут включать, не ограничиваясь перечисленными, производительность в биологических анализах *in vitro* (например, цитотоксичность, секрецию цитокинов, аффинность связывания, экспрессию на поверхности клеток, нецелевые эффекты, пролиферацию Т-клеток, экспрессию маркеров истощения и терминальную дифференцировку, *и т.п.)*, производительность в анализах *in vivo* (*например*, выживание, уменьшение опухоли, персистентность Т-клеток, размножение Т-клеток *и т.п.)* и в клинической практике (*например*, ремиссию заболевания, уровень рецидивирования, токсичность и т.п.). SIR согласно настоящему описанию могут применяться отдельно или в комбинации с другими SIR, CAR, cTCR и другими естественными и синтетическими иммунными рецепторами, известными в данной области техники, для получения разнообразного пула иммунных эффекторных клеток для предотвращения и лечения различных болезненных состояний, вызываемых или ассоциированных с клетками, экспрессирующими их целевые антигены.

[00480] SIR согласно настоящему описанию представлены модифицированными формами химерных Т-клеточных рецепторов, которые были оптимизированы для обеспечения не только разнообразия, но и аффинности связывания, экспрессии на поверхности клеток, спаривания цепей, сигнализации и доставки в клетки. Для получения двуцепочечного SIR, подходящего для клинического применения, были рассмотрены решения для устранения ряда технических и концептуальных препятствий. Основное ограничение в случае двуцепочечной платформы cTCR заключается в

технической сложности доставки двух разных плазмидных конструкций. Хотя возможна трансдукция Т-клетки двумя цепями двуцепочечного SIR в двух отдельных векторах или в единственном векторе с двумя отдельными промоторами, оба указанных подхода сопряжены с риском несбалансированной экспрессии введенных цепей SIR, что повышает вероятность ошибочного спаривания экспрессированной в избытке цепи с эндогенными цепями TCR. Дополнительное ограничение подхода, задействующего два вектора, заключается в меньшей эффективности инфекции целевых клеток по сравнению с подходом, задействующим единственный вектор. Использование двух отдельных промоторов в единственном векторе сопряжено с недостатком, заключающимся в увеличении размера инсерции и, соответственно, размера вектора, с превышением оптимального для упаковки размера для большинства ретровирусных и лентивирусных векторов, что, в свою очередь, ведет к снижению вирусных титров. Кроме того, в ретровирусных векторах может происходит сайленсинг внутренних промоторов за счет интерференции промоторов. Хотя последовательность участка внутренней посадки рибосомы (IRES) вируса энцефаломиокардита широко использовали для конструирования бицистронных вирусных векторов, опосредованная IRES трансляция относительно неэффективна. Кроме того, IRES имеют относительно большой размер и использование нескольких элементов IRES может приводить к конкуренции за факторы трансляции и/или гомологичной рекомбинации. С учетом перечисленного, для включения между двумя цепями SIR были выбраны последовательности «саморасщепляющихся» 2A-пептидов, происходящих из пикорнавирусов или свиного тешовируса, для достижения эквимолярной экспрессии обеих введенных цепей SIR. За счет механизма ухода с рибосомы указанные последовательности индуцируют трансляцию двух отдельных пептидов с единственного мРНК-транскрипта, обеспечивая почти стехиометрическое продуцирование каждого из пептидов. Примеры расщепляемых «2A» пептидов приведены в SEQ ID No: 3060-3062 и 3064. Согласно некоторым вариантам реализации также добавляли $(SG)_2$-мотив в 5'-направлении от последовательностей 2A

для повышения эффективности расщепления. Кроме того, для устранения каких-либо оставшихся последовательностей пептида 2A, соединенных с SIR, в 5′-направлении от $(SG)_2$-мотива добавляли сайт расщепления фурина для облегчения отщепления остаточного пептида 2A после трансляции.

[00481] Изначально для для разработки системы двуцепочечного SIR, подходящей для клинического применения, были выбраны лентивирусные и ретровирусные векторы. Затем в экспериментах использовали транспозон «Спящая красавица» и мРНК-трансфекцию с успешной экспрессией SIR в Т-клетках.

[00482] Вектор pLENTI-Blast получали из вектора pLenti6v5gw_lacz (Invitrogen; ThermoFisher Scientific) путем удаления гена LacZ. pLenti-MP2 был безвозмездно предоставлен д-ром Пантелисом Цулфасом (Dr. Pantelis Tsoulfas) (Addgene, плазмида № 36097; Enomoto *et al.* Exp. Neurol. 248:170-82, 2013) и его использовали для получения лентивирусного вектора pLENTI-EF1α (SEQ ID NO: 870) путем замены промотора ЦМВ на промотор EF1α человека с применением стандартных методик молекулярной биологии. psPAX2 был безвозмездно предоставлен Didier Trono (Addgene, плазмида №12260). Плазмиду оболочки pLP/VSVG и клетки 293FT получали от Invitrogen (ThermoFisher Scientific). Ретровирусный вектор для переноса MSCVneo, MSCVhygro и MSCVpac и пакующий вектор pKAT получали из лаборатории д-ра Роберта Илляриа (Dr. Robert Illaria). Плазмиду с люциферазой phRGTK Renilla Luciferase получали от Promega.

[00483] Генные фрагменты, кодирующие разные сигнальные пептиды, связывающие домены антител, линкеры, константные цепи TCR, расщепляемые линкеры и селективные маркеры (*например,* PAC, EGFP, CNB30 *и т.п.)* искусственно синтезировали в виде единственного фрагмента или нескольких фрагментов, используя сервис коммерческого поставщика (IDT), и применяли в качестве матриц для ПЦР-реакций с праймерами, содержащими подходящие рестрикционные ферменты. Амплифицированные фрагменты расщепляли подходящими рестрикционными ферментами и затем клонировали в векторы pLENTI-EF1α (SEQ ID NO: 870), pLENTI-EF1α-DWPRE (SEQ ID

NO: 871) или MSCV-Bgl2-AvrII-Bam-EcoR1-Xho-BstB1-Mlu-Sal-ClaI.I03 (SEQ ID NO: 872) с применением стандартных методик молекулярной биологии. Вектор pLENTI-EF1α-DWPRE отличается от pLENTI-EF1α отсутствием области WPRE. Как вариант, генные фрагменты, кодирующий полную кассету SIR (*например* CD8-сигнальный пептид-161-vL-TCRb-F-2A-IgH-сигнальный пептид-161-vH-TCRa-F-2A-PAC) могут быть искусственно синтезированы. Итоговый фрагмент может затем быть использован в качестве матрицы для ПЦР-реакции с праймерами, содержащими подходящие рестрикционные ферменты. Амплифицированный фрагмент может быть расщеплен подходящими рестрикционными ферментами и затем клонирован в подходящий вектор с применением стандартных методик молекулярной биологии.

[00484] Получали ряд разных лентивирусных конструкций, содержащих фрагменты vL и vH, происходящие из моноклонального антитела FMC63, которые были слиты внутри рамки с константными областями цепей TCR-бета человека (TCRb) и TCR-альфа человека (TCRa), соответственно. Большинство конструкций также несли разные селективные маркеры (*например* пуромицин-N-ацетилтрансферазу (PAC), усиленный зеленый флуоресцентный белок (EGFP) и секреторный Nluc), слитый с экспрессионной кассетой с SIR с помощью линкера, кодирующего фурин-SGSG-2A.

[00485] Пример конструкции представлен CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], клонированной в вектор pLenti-EF1a (SEQ ID NO: 870). Экспрессионной кассетой с SIR в указанном векторе управляет промотор EF1α (фактора удлинения 1 альфа) человека. Экспрессионная кассета с SIR содержит, начиная с 5′-конца - нуклеотиды, кодирующие сигнальный пептид CD8 человека (CD8SP), кодон-оптимизированный фрагмент vL FMC63, линкер V5, содержащий аминокислоты Gly-Ser-Gly на C-конце, константную область (C-область) цепи TCR-β2 (TCRb) человека, сайт расщепления фурина (RAKR), SGSG-линкер, последовательность ухода с рибосомы P2A, сигнальный пептид IgH человека, кодон-оптимизированный фрагмент vH FMC63, линкер Myc, происходящий из часто используемой

эпитопной метки Myc и содержащий аминокислоты Gly-Ser-Gly на С-конце, константную область (С-область) цепи TCR-α (TCRa) человека, сайт расщепления фурина (RAKR), SGSG-линкер, последовательность ухода с рибосомы F2A и вариант формы гена устойчивости к пуромицину (PAC). Между фрагментом vL и эпитопной меткой V5 расположен сайт рестрикции ферментом Xho I, перед сигнальным пептидом IgH человека расположен сайт рестрикции Spe I, перед меткой Myc - сайт Mlu I и перед геном PAC - короткий линкер, содержащий сайты Xba I и Nde I. Указанную экспрессионную кассету целиком клонировали между сайтами Nhe I и Sal I в векторе pLenti-EF1a (SEQ ID NO: 870). Указанный вектор может быть использован для клонирования антигенсвязывающих доменов, нацеленных на другие антигены, путем удаления FMC63-vL и фрагментов vH за счет расщепления ферментами Nhe I и XhoI, и Spe I и Mlu I, соответственно, и их замены на фрагменты ДНК, кодирующие антигенсвязывающие домены (*например,* vL, vH, vHH, scFv, рецепторы или лиганды *и т.п.)*, нацеленные на другие антигены, с применением стандартных методик молекулярной биологии.

[00486] Также было получено несколько вариантов вышеуказанных конструкций:

1. pLenti-EF1-FMC63vL-V5-[mTCRb-WT]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-WT]-F-F2A-Pac-B06: Указанная конструкция напоминает конструкцию pLenti-EF1-FMC63vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-Pac-F02, за исключением присутствия константных областей (С-области) цепей TCR-β (TCRb) мыши и TCRα мыши вместо соответствующих цепей человека.

2. pLenti-EF1-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[TCR-ca-T48C-opt1]-F-F2A-PAC-L05 (050515-L05): Указанная конструкция отличалась от pLenti-EF1-FMC63vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-Pac-F02 следующими аспектами:

a. Последовательности нуклеотидов, кодирующие константные области цепей TCRb и TCRa, были кодон-оптимизированы для повышения экспрессии SIR.

b. Для уменьшения ошибочного спаривания введенных цепей TCR

с эндогенными цепями TCR в каждую цепь добавляли дополнительный остаток цистеина, способствующий образованию дополнительной межцепочечной дисульфидной связи. Соответственно, последовательность TCRb несла мутацию Ser 57 → цистеин, а последовательность TCRa несла мутацию треонин 48 → цистеин.

3. pLenti-EF1-FMC63-vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC-D06 (081415-D06): Указанная конструкция отличалась от pLenti-EF1-FMC63vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-Pac-F02 следующими аспектами:

a. Последовательности нуклеотидов, кодирующие константные области цепей TCRb и TCRa, были кодон-оптимизированы для повышения экспрессии SIR.

b. Для уменьшения ошибочного спаривания введенных цепей TCR с эндогенными цепями TCR в каждую цепь добавляли дополнительный остаток цистеина, способствующий образованию дополнительной межцепочечной дисульфидной связи. Соответственно, последовательность TCRb несла мутацию Ser 57 → цистеин, а последовательность TCRa несла мутацию треонин 48 → цистеин.

c. TCR мыши, как было показано, экспрессируются лучше аналогов человека, и муринизация TCR человека, как было показано, улучшает их экспрессию. В указанной конструкции пять аминокислот константной области TCRβ (TCRb) человека заменяли на соответствующие аминокислоты мыши. Указанные аминокислоты мыши были представлены K-18, A-22, I-133, A-136, и H-139. Кроме того, областью константной цепи TCRα (TCRa) мыши, содержащей четыре аминокислоты, серин (S-91), аспарагиновую кислоту (D-92), валин (V-93) и пролин (P-94), заменяли область константной цепи TCRα (TCRa) человека (SEQ ID NO: 3010).

[00487] Наряду с лентивирусными векторами, экспрессионные кассеты с SIR клонировали в ретровирусный вектор. С указанной целью ретровирусный вектор pMSCV-puro модифицировали путем расщепления ферментами BglII и ClaI и лигирования разрезанного BglII и ClaI двунитевого олигонуклеотида, содержащего сайты рестрикции ферментами AvrII, BamHI, EcoRI, XhoI, BstBI, MluI и SalI. Последовательность итогового вектора, называемого MSCV-

Bgl2-AvrII-Bam-EcoR1-Xho-BstBI-Mlu-Sal-ClaI.I03, представлена SEQ ID NO: 872. Экспрессионные кассеты для разных конструкций SIR отщепляли от векторов pLenti-EF1, используя ферменты NheI и SalI, и клонировали в описанный выше вектор, который был расщеплен AvrII и SalI. Последовательность примера конструкции SIR MSCV-FMC63vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-2-Spe-FMC63vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac.N01 [ID КЛОНА: 032216-N01] приведена в SEQ ID NO: 873. Другие ретровирусные векторы на основе MSCV с конструкциями SIR могут быть легко сконструированы путем клонирования фрагментов NheI→SalI из соответствующих векторов pLenti-EF1.

[00488] Экспрессионные кассеты с SIR также клонировали в векторы «Спящая красавица» pSBbi-pur (SEQ ID NO: 874; Addgene; плазмида №60523) и pSBbi-GP (Addgene; плазмида №60511). С указанной целью экспрессионные кассеты для разных конструкций SIR отщепляли от векторов pLenti-EF1 с применением ферментов AgeI и XbaI и клонировали в вектор pSBbi-pur и pSBbi-GP, которые расщепляли ферментами AgeI и XbaI. Последовательность примера вектора, кодирующего SIR, нацеленный на CD19, представлена в SEQ ID NO: 875. Последовательность другого примера вектора «Спящая красавица» с удлиненным сайтом множественного клонирования представлена в SEQ ID NO: 876.

[00489] Линии клеток, сконструированные для экспрессии люцифераз (*например*, Gluc или Nluc) для измерения цитотоксичности разных конструкций, нацеленных на разные антигены поверхности клеток и внутриклеточные антигены, приведены в **таблице A.** Линии клеток, используемые в указанных экспериментах, целевые антигены на клетках указанных линий и их ростовые среды перечислены в приведенной ниже **таблице A.** Клетки культивировали при 37°C, в увлажненном инкубаторе с 5% CO2. Линии клеток получали из базы ATCC, NIH AIDS Reagent Program, или они были доступны в лаборатории.

[00490] Таблица A:

Линия клеток	**Условия культивирования**	**Примеры экспрессируемых целевых антигенов SIR**
BC-1	RPMI, 20% фетальной телячьей сыворотки	BCMA, GPRC, CD138

	(ФТС)	
BC-3	RPMI, 20% ФТС	BCMA, GPRC, CD138
BCBL-1	RPMI, 20% ФТС	GPRC, CD138
JSC-1	RPMI, 20% ФТС	GPRC, CD138
MM1S	RPMI, 10% ФТС	CD38, GPRC, CD44, CD200R
U266	RPMI, 10% ФТС	BCMA, WT1/HLA-A2+, CS1, CLL1, CD138, c-MET, IL6R, CD179b, NY-ESO/HLA-A2, NYBR, LAMP1
L363	RPMI, 10% ФТС	BCMA, GPRC, WT1/HLA-A2+, CS1, CLL1, CD138, NY-ESO/HLA-A2, NYBR, LAMP1
K562	RPMI, 10% ФТС	CD33, IL1Ra, TnAg
BV173	RPMI, 10% ФТС	CD123, CD179b, IL1Ra, WT1/HLA-A2+, CXCR4, FLT3, CD179a
Nalm6	RPMI, 10% ФТС	CD19, CD20, CD22, CD179b, CD179a
HL60	RPMI, 10% ФТС	CD33, CD34, CLL1, IL6R, CD32, CD179
U937	RPMI, 10% ФТС	CD4, CLL1
RS:411	RPMI, 20% ФТС	CD19, фолатный рецептор бета (ФР-бета), ТРФ-бета, CD179b, NKG2DNKG2D, FLT3, CD179a
MV:411	RPMI, 10% ФТС	FLT3,CD123, ФР-бета
Raji	RPMI, 10% ФТС	CD19, CD20, CD22, BCMA, CD38, CD70, CD79, фолатный рецептор бета, CLL1
HEL-92.1.7 (HEL)	RPMI, 10% ФТС	MPL, CD33, CD32, CD200R
Jurkat	RPMI, 10% ФТС	TnAg, TSLRP, TSHR, CD4, CD38
Daudi	RPMI, 10% ФТС	BCMA, ФР-бета
REC-1	RPMI, 10% ФТС	NKG2DNKG2D, ROR1
KG-1	RPMI, 20% ФТС	CD33, CD34, CD123, TSLRP
CEM	RPMI, 10% ФТС	CD5, CD43
U937	RPMI, 10% ФТС	CD4, CLL1
LAMA5	RPMI, 10% ФТС	WT1/HLA-A2
A549	DMEM,10% ФТС	ROR1, CD22, TIM1, CDH17
HT29	DMEM,10% ФТС	рЭФР, SLEA, c-MET
Molm-13	RPMI, 20% ФТС	FLT3, IL6R, LAMP1, TSLRP, CD4, CSF2RA,CXCR4, IL6R, CSF2RA, GPC3
A431	DMEM,10% ФТС	рЭФР, фолатный рецептор альфа, Her3
P19	DMEM,10% ФТС	SSEA
THP-1	RPMI, 10% ФТС	CD32, CD33,CXCR4, CD123, CD44, IL6R, фолатный рецептор бета, CD70, LAMP1, FLT3, CSF2RA
U87MG	DMEM,10% ФТС	CD276, gpNMB, IL13RA2
LoVo	DMEM,10% ФТС	Тканевый фактор, CDH17, рЭФР
SKOV-3	DMEM,10% ФТС	Фолатный рецептор альфа (FR1), FSHR, Her2, Her3, LHR, MSLN, TIM1, EPCAM
NCI-H1993	DMEM,10% ФТС	рЭФР
Kasumi-1	RPMI, 20% ФТС	CLEC5A, PR1/HLA-A2, ТРФ-бета,
Jeko-1	RPMI, 20% ФТС	BCMA, ROR1

PC-3	DMEM,10% ФТС	CGH, TROP2, АПСК, ПСМА. EPCAM, FSHR, CLD18A2 (CLDN18.2)
HeLa	DMEM,10% ФТС	рЭФР, FR1, MSLN, TSHR
LnCap	DMEM,10% ФТС	рЭФР, FSHR, АПСК, ПСМА, CD22, Her3, CD22, LHR, CLD18A2 (CLDN18.2)
OVCAR-3	DMEM,10% ФТС	B7H4, CDH6, DLL3, FR1, FSH, LHR, MSLN, PTK7, TnAg, TSHR, L1CAM
MEL-624	DMEM,10% ФТС	CDH19, GD2, GD3, gp100/HLA-A2, gpNMB, HMWMAA, NYESO/HLA-A2, MART1/HLA-A2
LS174-T	DMEM,10% ФТС	КЭА (CEA)
MEL-526	DMEM,10% ФТС	GD2
MDA-MB231	DMEM,10% ФТС	CD324, Muc1
L1236	RPMI, 20% ФТС	CD30, CD23, PDL1
L428	RPMI, 20% ФТС	CD30, CD123, CCR4, PDL1
L540	RPMI, 20% ФТС	CD30, CCR4, PDL1
Molt-16	RPMI, 20% ФТС	IL1ra, NKG2DNKG2D
CEM	RPMI, 10% ФТС	CD5
MG-63	DMEM,10% ФТС	IL13RA2
Karpass-299	RPMI, 20% ФТС	Alk, GPRC, PDL1
MCF7	DMEM,10% ФТС	B7D4, CD276, TROP2, Her3, Muc1, LewisY, LHR
AA-2	RPMI, 10% ФТС	Гликопротеин оболочки ВИЧ-1(gp120)
HL2/3	DMEM,10% ФТС	Гликопротеин оболочки ВИЧ-1 (gp120)
TF228.1.16	DMEM,10% ФТС	Гликопротеин оболочки ВИЧ-1 (gp120), CCR4
TT	DMEM,10% ФТС	ТФР-Бета, TSHR, GFR-альфа-4
DMS79	RPMI, 10% ФТС	Фукозил-GM1, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса)
LAN-5	DMEM,10% ФТС	ALK, DLL3, GFR-альфа-4, Фукозил-GM1
PEER1	RPMI, 10% ФТС	TSHR
SK-MEL-37	DMEM,10% ФТС	DLL3, GD2
F9	DMEM,10% ФТС	SSEA
HepG2	DMEM,10% ФБС	GPC3, АФП/HLA-A2

[00491] Сконструированная линия клеток Jurkat (клон E6-1) с NFAT-зависимым репортерным геном GFP была безвозмездно предоставлена д-ром Артуром Вайсом (Dr. Arthur Weiss) из УКСФ. Клетки Jurkat поддерживали на среде RPMI-1640 с добавлением 10% ФБС, пенициллина и стрептомицина.

[00492] Получение лентивирусов и ретровирусов. Лентивирусы получали путем трансфекции с фосфатом кальция в клетках 293FT по существу согласно более ранним описаниям (Matta,Hozayev,Tomar,Chugh,&Chaudhary,2003). Клетки 293FT культивировали в DMEM с 10% ФТС, 4 мМ L-глутамином, 0,1 мМ

заменимыми аминокислотами для MEM и 1 мМ пируватом натрия для MEM (называемой здесь DMEM-10). Для получения лентивируса клетки 293FT высевали в 10 мл среды DMEM-10 без антибиотиков в планшет для тканевых культур размером 10 см, так, чтобы обеспечить приблизительно 80% конфлюентности в день трансфекции. На следующий день клетки трансфицировали, используя способ трансфекции с фосфатом кальция, с применением 10 мкг лентивирусной экспрессионной плазмиды, кодирующей разные гены, 7,5 мкг плазмиды PSPAX2 и 2 мкг плазмиды PLP/VSVG. Приблизительно через 15-16 часов после трансфекции 9 мл среды удаляли и заменяли на 5 мл свежей среды. Приблизительно через 48 часов после трансфекции собирали 5 мл супернатанта (первый взятие) и заменяли на 5 мл свежей среды. Приблизительно через 72 часа после трансфекции собирали всю среду (второе взятие, обычно примерно 6 мл). Собранные супернатанты объединяли в пул и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты для удаления какого-либо клеточного дебриса и неприкрепившихся клеток. Бесклеточный супернатант фильтровали через фильтрующий шприц с размером пор 0,45 мкм. В некоторых случаях супернатант дополнительно концентрировали ультрацентрифугированием при 18500 об/мин в течение 2 часов при 4°C. Вирусный осадок ресуспендировали в 1/10 от начального объема в среде XVIVO. Указанный вирус либо использовали свежим для инфицирования целевых клеток, или замораживали для хранения в аликвотах при -80°C.

[00493] Инфекция Т-клеток и МКПК. Клетки лейкотромбоцитарного слоя получали от здоровых деидентифицированных здоровых доноров из банка крови Детской больницы Лос-Анджелеса (Children Hospital of Los Angeles) и использовали для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) путем центрифугирования в градиенте Ficoll-Hypaque. Использовали собственно МКПК либо выделяли Т-клетки с применением покрытых CD3 магнитных микрогранул (Miltenyi Biotech), следуя инструкциям производителя. МКПК или выделенные Т-клетки ресуспендировали в среде XVIVO (Lonza) с добавлением 10

нг/мл антитела к CD3, 10 нг/мл антитела к CD28 и 100 МЕ рекомбинантного IL2 человека. Клетки культивировали при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO^2. Клетки активировали в описанной выше среде в течение 1 дня до инфицирования лентивирусными векторами. В целом, первичные клетки (*например* Т-клетки) инфицировали утром с применением центрифужного способа (1800 об/мин в течение 90 минут при 37°C с 300 мкл концентрированного вируса, ресуспендированного в среде XVIVO с 8 мкг/мл Полибрена® (Sigma, Кат. № H9268). Среду заменяли вечером и повторяли инфицирование в течение еще двух дней, в общей сложности 3 раза. После 3-его инфицирования клетки осаждали и ресуспендировали в свежей среде XVIVO, содержащей 10 нг/мл антитела к CD3, 10 нг/мл антитела к CD28 и 100 МЕ рекомбинантного IL2 человека, с добавлением соответствующих антибиотиков (при необходимости), и помещали во флакон для клеточных культур, если не указано иное. Клетки культивировали в описанной выше среде в течение 10-15 дней, если не использовали отбор с лекарственным средством, и в течение 20-30 дней, если использовали отбор с лекарственным средством. В тех случаях, когда клетки инфицировали лентивирусом, экспрессирующим EGFP, их размножали без отбора с лекарственным средством или проточно-цитометрически сортировали для обогащения по EGFP-экспрессирующим клеткам. Для инфицирования раковых линий клеток приблизительно 500 000 клеток инфицировали 2 мл неконцентрированного вирусного супернатанта в общем объеме 3 мл с Полибреном® (Sigma, Кат. № H9268). Затем, на следующее утро, клетки осаждали и ресуспендировали в среде с соответствующими антибиотиками, и помещали во флакон для клеточных культур для отбора.

[00494] По существу аналогичную описанию выше для получения лентивирусных векторов процедуру использовали для получения ретровирусных векторов, за исключением того, что клетки 293FT, как правило, трансфицировали в планшетах размером 10 см для тканевых культур в 10 мл среды DMEM-10 с применением 10 мкг ретровирусной конструкции, 4 мкг pKAT и 2 мкг плазмиды VSVG. Вирус собирали и инфицировали целевые клетки по существу

согласно описанию выше для лентивирусных векторов.

[00495] Электропорация клеток Jurkat векторами «Спящая красавица». Для проведения электропорации 5×10^6 клеток Jurkat центрифугировали при 90g в течение 10 минут, ресуспендировали в 100 мкл буфера и смешивали с 20 мкг плазмидой кодирующей SIR «Спящая красавица» и 5 мкг плазмиды с транспозазой SB100X. Буфер для электропорации и кюветы поставлялись с набором Amaxa Cell Line Nucleofector Kit V (VCA-1003) от Lonza. Ресуспендированные клетки переносили в кюветы и электропорировали с применением программы X-001. После электропорации клетки инкубировали в кювете при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли к клеткам в кювете 1 мл предварительно нагретой среды RPMI с добавлением 20% ФБС. Клетки переносили в 6-луночный планшет, содержащий 1 мл предварительно нагретой среды в каждой лунке, и инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день клетки центрифугировали и среду заменяли на RPMI с добавлением 10% ФБС и 250 нг/мл пуромицина для отбора экспрессирующих SIR со «Спящей красавицей» клеток Jurkat.

[00496] Антитела и лекарственные средства. Дигитонин приобретали у Sigma (Кат. №D141) и готовили стоковый раствор 100 мг/мл в ДМСО. Готовили разведенный стоковый раствор 1 мг/мл в ФСБ. Конечная концентрация дигитонина, используемого для лизиса клеток, составляла 30 мкг/мл, если не указано иное.

[00497] ИФА ELISA для IL2. IL2 человека измеряли в клеточном культуральном супернатанте SIR-экспрессирующих эффекторных клеток Jurkat-NFAT-GFP или Т-клеток, которые культивировали совместно со специфическими целевыми линиями клеток в течение 24-96 часов, с применением набора ИФА ELISA для IL2 от R&D Systems (Миннеаполис, Миннесота), следуя рекомендациям производителя.

[00498] FACS-анализ. АФЦ-конъюгированные моноклональное антитело мыши против с Мус человека (Кат.№ IC3696A) получали от R&D Systems (Миннеаполис, Миннесота). Биотинилированный белок L приобретали у GeneScript (Пискатауэй, Нью-Джерси), восстанавливали 1 мг/мл забуференного фосфатом солевого раствора

(ФСБ) и хранили при 4°C. Стрептавидин-АФЦ (SA1005) приобретали у ThermoFisher Scientific.

[00499] Для детекции CAR и SIR с применением окрашивания Мус собирали 1 × 10^6 клеток и три раза промывали 3 мл ледяного промывочного буфера с 1 × ФСБ и 4% бычьего сывороточного альбумина (БСА). После промывания клетки ресуспендировали в 0,1 мл ледяного промывочного буфера, содержащего 10 мкл АФЦ-конъюгированного антитела к Мус и инкубировали в темноте в течение 1 часа с последующими двумя промываниями ледяным промывочным буфером.

[00500] Для детекции CAR и SIR с применением окрашивание белком L собирали 1 × 10^6 клеток и три раза промывали 3 мл ледяного промывочного буфера 1 × ФСБ содержащего 4% бычьего сывороточного альбумина (БСА). После промывания клетки ресуспендировали в 0,1 мл ледяного промывочного буфера, содержащего 1 мкг белка L при 4°C в течение 1 часа. Клетки три раза промывали ледяным промывочным буфером, а затем инкубировали (в темноте) с 10 мкл АФЦ-конъюгированного стрептавидина в 0,1 мл промывочного буфера в течение 30 минут с последующими двумя промываниями ледяным промывочным буфером. Проводили FACS, используя анализатор FACSVerse от BD Biosciences.

[00501] Анализ клеточной смерти. Для измерения клеточной смерти использовали новый анализ на основе эктопической цитозольной экспрессии Gluc или Nluc согласно описанию в PCT/US17/52344, *"A Non-Radioactive Cytotoxicity Assay"*. Указанный способ включает экспрессию репортера в целевых клетках таким образом, что он преимущественно сохраняется в здоровых клетках, но при этом либо высвобождается из погибших и умирающих клеток, либо его активность может быть измерена преимущественно в погибших и умирающих клетках. Предпочтительным репортером для указанного анализа являются 1) несекретируемые формы люцифераз веслоногих ракообразных, таких как Gaussia princeps, Pleuromamma abdominalis, Metridia pacifica, Metridia curticauda, Metridia asymmetrica, Metridia okhotensis, Metridia longa, Lucicutia ovaliformis, Heterorhabdus tanneri и Pleuromamma scutullata 2)

сконструированные люциферазные репортеры глубоководной креветки, такие как NanoLuc. Последовательности нескольких таких репортерных векторов приведены в SEQ ID NO: 881 - SEQ ID NO: 887. Вышеуказанные векторы использовали для получения ретровирусов и лентивирусов, которые, в свою очередь, использовали для получения поликлональной популяции нескольких целевых линий клеток, стабильно экспрессирующих Gluc, Nluc, TurboLuc или Mluc7, после отбора с подходящими антибиотиками. Если не указано иное, целевые клетки, стабильно экспрессирующие разные люциферазы (Gluc, Nluc, Mluc7 или TurboLuc16), высевали в в трех повторностях в 384-луночный планшет в среду, используемую для культивирования целевых клеток. Целевые клетки, культивируемые в суспензии, обычно высевали в концентрации 2-3 × 10^4 на лунку, тогда как целевые клетки, культивируемые в виде адгезивных монослоев, высевали в концентрации 1-2 × 10^4 на лунку. Если не указано иное, целевые клетки культивировали совместно с генетически модифицированными Т-клетками (*т.е.* указанными клетками, экспрессирующими SIR или CAR) при соотношении эффектор: мишень (E:T) от 1: 1 до 10:1 в течение 4-96 часов. В тех случаях, когда целевые клетки растут в виде адгезивных клеток (*например,* клетки HeLa), им позволяют прикрепиться ко дну лунок в течение ночи до добавления Т-клеток. Опосредованную Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки увеличения активности люциферазы с помощью планшет-ридера BioTek Synergy с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight).

[00502] CTZ-анализ. 100X стоковый раствор природного коэлентеразина (CTZ; Nanolight, кат.№303) готовили путем растворения 1 мг лиофилизированного порошка CTZ в 1,1 мл 100% метанола с добавлением 30 мкл 6H HCl, чтобы избежать окисления CTZ со временем. Для получения аналитического CTZ-буфера 100X стоковый раствор CTZ разводили до концентрации 0,5X в ФСБ. Если не указано иное, аналитический CTZ-буфер (приготовленный согласно описанию выше) общим объемом 15 мкл добавляли в каждую лунку 384-луночного белого планшета (Greiner, 384-луночный белый

планшет, кат.№781075), содержащего клетки, экспрессирующие несекретируемую форму люциферазы, в объеме среды приблизительно 50-60 мкл, и планшеты считывали для определения люминесценции в режиме конечных точек с использованием планшет-ридера BioTek Synergy H4. В случае 96-луночных планшетов клетки высевали в 200 мкл среды и добавляли приблизительно 50 мкл 0,5× аналитического CTZ-буфера. Если не указано иное, 0,5× аналитический CTZ-буфер использовали для анализа активности Gluc, TurboLuc16 и Mluc7. Аналитический CTZ-буфер (разведенный до концентрации 0,125×) также использовали для измерения активности Nluc в некоторых экспериментах (см. ниже). В целом, если не указано иное, добавленный объем 0,5× аналитического CTZ буфера составлял приблизительно ¼ от объема жидкости в лунке, содержащей клетки, хотя анализ также работал и при добавлении 0,5× CTZ в содержащую клетки среду в объеме 1:1. Активность Gluc в лунках, содержащих только среду (Med) и в лунках, где целевые клетки инкубировали с Т-клетками, не инфицированными какой-либо конструкцией SIR (T-UI), использовали в качестве контроля, где это указано.

[00503] Планшеты считывали для определения люминесценции в режиме конечных точек в планшет-ридере BioTek Synergyh4 без предварительного лизиса клеток. В некоторых экспериментах активность Nluc измеряли с использованием аналитического CTZ-буфера, но в данном случае буфер разводили до конечной концентрации 0,125X. При использовании аналитического CTZ-буфера для измерения активности Nluc 0,125X аналитического CTZ-буфера общим объемом приблизительно 15 мкл (если не указано иное) добавляли с помощью инжектора в каждую лунку 384-луночного белого планшета (Greiner, 384-луночный белый планшет, кат. №781075), содержащего клетки в объеме среды приблизительно 50-60 мкл, и планшеты считывали для определения люминесценции в режиме конечных точек в планшет-ридере BioTek synergyH4. В случае 96-луночных планшетов клетки обычно высевали в 200 мкл среды и добавляли приблизительно 50 мкл 0,125X аналитического CTZ-буфера.

[00504] Разработка анализа для детекции экспрессии

антигенов CD19 и MPL (рецептора тромбопоэтина). Для детекции экспрессии SIR и их целевых антигенов использовали анализ на основе репортера люциферазы согласно описанию в PCT/US2017/025602, *"A Highly Sensitive And Specific Luciferase Based Reporter Assay For Antigen Detection"*. И CD19, и MPL (также известный как рецептор тромбопоэтина, или TPO-R) экспрессируются на гематопоэтических клетках, но демонстрируют дифференциальную экспрессию в клетках разных линий. FMC63 представляет собой хорошо охарактеризованное моноклональное антитело мыши, которое специфически распознает CD19 человека. Аналогичным образом, 161 представляет собой моноклональное антитело, которое распознает MPL человека. Авторы настоящего изобретения получали одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент FMC63 на основе известной последовательности фрагментов vL и vH FMC63. кДНК, кодирующая scFv-фрагмент FMC63, состояла, в направлении от 5′- к 3′-концу, из последовательностей нуклеотидов, кодирующих сигнальный пептид, происходящий из молекулы CD8 человека, фрагмент vL FMC63, линкер $(Gly_4Ser)\times3$ и фрагмент vH FMC63. Затем кДНК, кодирующую scFv-фрагмент FMC63, сливали внутри рамки на 3′-конце с кДНК, кодирующей AcV5-меченый Nluc, линкером Gly-Gly-Ser-Gly с получением FMC63-GGSG-Nluc, который затем клонировали в 3′-направлении от промотора EF1α человека в лентивирусный вектор pLenti-EF1 с получением конструкции Plenti-EF1a-FMC63(vL-vH)-GGSG-Nluc-AcV5-U09 (SEQ ID NO: 880). Последовательность инсертируемого фрагмента приведена в SEQ ID NO: 4516. Аналогичным образом, с применением фрагмента vL и vH моноклонального антитела 161 к MPL, получали конструкцию, кодирующую 161-GGSG-Nluc. Последовательность нуклеиновой кислоты инсертируемого фрагмента приведена в SEQ ID NO: 4517. Плазмидами pLenti-EF1-FMC63-GGSG-Nluc-AcV5 и pLenti-EF1-161-GGSG-Nluc-AcV5 трансфицировали клетки 293FT методом соосаждения с фосфатом кальция. Приблизительно через 20 ч после трансфекции клеточную культуральную среду заменяли средой XVIVO. Кондиционированную среду, содержащую секретируемые белки FMC63-GGSG-Nluc-AcV5 и 161-GGSG-Nluc-AcV5 собирали через 48-72 часа.

[00505] Супернатант, содержащий белки FMC63-GGSG-Nluc-AcV5 и 161-GGSG-Nluc-AcV5, использовали для детекции экспрессии CD19 и MPL на поверхности клеток Jurkat, K562, RAJI, RS-4-11 (RS411) и HEL.92.1.7 (HEL), которые были сконструированы для экспрессии кДНК с-*MPL* путем трансдукции указанных клеток лентивирусным вектором, экспрессирующим кДНК с-MPL человека, или пустым вектором. Указанные клетки также экспрессировали гуманизированные кДНК Gluc без сигнального пептида. Экспрессирующие вектор и MPL клетки Jurkat-Gluc, K562-Gluc, HEL.92.1.7-Gluc, RAJI-Gluc и RS411-Gluc инкубировали с супернатантами FMC63-GGSG-Nluc-AcV5 и 161-GGSG-Nluc-AcV5 при 4°C в течение 1 часа с последующими интенсивными промываниями холодным ФСБ с добавлением 0,1% БСА. Клетки ресуспендировали в холодном ФСБ и высевали по 30 мкл суспензии клеток на лунку в плоскодонный 384-луночный планшет (Greiner, 384-луночный белый планшет, кат.№781075) в трех повторностях. Аналитический Nluc-буфер, содержащий природный коэлентеразин (CTZ) в качестве субстрата Nluc (по 30 мкл/лунку природного коэлентеразина, разведенного в ФСБ), добавляли в каждую лунку с помощью автоматического дозатора в режиме лунок в планшет-ридере BioTek synergy H4 и измеряли световое излучение в качестве показателя активности Nluc. Сильное связывание с 161-GGSG-Nluc-AcV5 наблюдалось на несущих вектор HEL.92.1.7-Gluc клетках, что предполагает значимую эндогенную экспрессию MPL. Эктопическая экспрессия MPL в клетках HEL.92.1.7-Gluc-MPL приводила к умеренному увеличению связывания 161-GGSG-Nluc-AcV5. И напротив, на экспрессирующих вектор клетках Jurkat, RAJI и RS411 наблюдалось очень слабое связывание с 161-GGSG-Nluc-AcV5, которое только умеренно увеличивалось при эктопической экспрессии MPL. Связывание 161-GGSG-Nluc-AcV5 наблюдалось на экспрессирующих вектор K562 клетках, и оно значимо увеличивалось на клетках K562-MPL. В отличие от161-GGSG-Nluc-AcV5, для супернатанта FMC63-GGSG-Nluc-AcV5 наблюдалось самое сильное связывание на экспрессирующих вектор и MPL клетках RAJI, умеренно выраженное связывание на клетках RS411, и от очень

слабого до пренебрежимо слабого связывания на других клетках.

[00506] Разработка анализа для количественного измерения аффинности связывания химерных антигенных рецепторов (CAR) и химерных TCR (SIR), нацеленных на CD19 и MPL (рецептор тромбопоэтина), с их антигенами. Распространенной проблемой в области адоптивной клеточной терапии является отсутствие чувствительного и специфичного анализа, позволяющего детектировать клетки, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы и SIR. Хотя окрашивание белком L может быть использовано для детекции экспрессии на поверхности клеток содержащих scFv CAR и SIR, оно не позволяет измерить взаимодействие CAR и SIR с целевым антигеном. Для детекции аффинности связывания CAR, нацеленного на CD19 и MPL, применяли высокочувствительный детекционный анализ на основе люциферазного репортера, согласно описанию в PCT/US2017/025602, включенной в настоящий документ полностью посредством ссылки. Внеклеточные домены CD19 человека и MPL человека, в том числе их сигнальные пептиды, сливали внутри рамки с последовательностью нуклеотидов, кодирующей линкер Gly-Gly-Ser-Gly, Nluc (без сигнала секреции) и эпитопную метку AcV5. В случае CD19-конструкции между сигнальным пептидом и началом внеклеточного домена инсертировали метку FLAG. Кассету целиком клонировали в 3'-направлении от промотора EF1α человека в лентивирусный вектор pLenti-EF1 с получением конструкций pLenti-EF1-CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и pLenti-EF1-MPL-GGSG-Nluc-AcV5, соответственно. Последовательности нуклеиновых кислот инсертированных фрагментов приведены в SEQ ID NO: 4518 и 4519, соответственно. Указанными конструкциями трансфицировали клетки 293FT методом соосаждения с фосфатом кальция. Приблизительно через 20 ч после трансфекции клеточную культуральную среду заменяли свежей средой. Кондиционированную среду, содержащую секретируемые белки Flag-CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и MPL-GGSG-Nluc-AcV5, собирали через 48-72 часа.

[00507] Клетки 293FT транзиентно трансфицировали (в 24-луночном планшете в объеме 500 мкл) лентивирусными конструкциями, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы,

нацеленные на CD19 (FMC63-BBZ-PAC; SEQ ID NO: 4501), MPL (161-BBZ-PAC-R07; SEQ ID NO: 4502 или 161-28Z-PAC-Z07), с применением способа соосаждения с фосфатом кальция, или оставляли нетрансфицированными. На следующее утро, приблизительно через 18 часов после трансфекции клетки собирали пипетированием с перемешиванием в 1,5 мл пробирки. Пробирки центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут. Затем клетки однократно промывали промывочным буфером (1% ФБС в ФСБ), после чего инкубировали с 100 мкл указанных секретируемых форм из супернатанта GGS Nluc. Клетки инкубировали при 4°C в течение 1 часа.

[00508] После инкубации клетки промывали 5-кратно промывочным буфером (по 1 мл на каждое промывание). Наконец, осадок ресуспендировали в 200 мкл промывочного буфера. Ресуспендированные клетки помещали в 384-луночный планшет в трех повторностях (по 25 мкл). Активность люциферазы измеряли в планшет-ридере BioTek synergy H4 после добавления аналитического Nluc-буфера (Promega), содержащего природный коэлентеразин (по 25 мкл на каждую лунку) непосредственно в каждую лунку (по очереди).

[00509] Как показано на **фиг. 9A-B**, клетки 293FT, экспрессирующие CD19-CAR (FMC63-BBZ-PAC), демонстрировали сильное связывание с Flag-CD19-GGSG-Nluc-AcV5 по оценке с применением Nluc-анализа, тогда как на неинфицированных Т-клетках (UI) или указанных клетках, экспрессирующих контрольный CAR 161-BBZ-PAC наблюдалось очень незначительное связывание. Аналогичным образом, клетки 293FT, экспрессирующие CAR 161-CD28Z-PAC, демонстрировали сильное связывание с супернатантом MPL-GGSG-Nluc-AcV5 по сравнению с нетрансфицированными клетками 293FT или клетками, трансфицированными CAR FMC63-BBZ-PAC. Результаты указывают на возможность чувствительного количественного измерения связывания с помощью GGSG-Nluc-анализа (или Nluc-анализа связывания) экспрессируемого на поверхности клеток химерного рецептора с антигенной мишенью. Ряд других слитых с Nluc белков, содержащих внеклеточные домены различных потенциальных мишеней CAR и SIR, конструировали и валидировали с

применением клеток 293T или Т-клеток, экспрессирующих соответствующие CAR. Названия, последовательности SEQ ID No ДНК и аминокислот указанных конструкций приведены в **таблице 7I.** Могут быть получены аналогичные конструкции, направленные против других антигенных мишеней SIR путем слияния их внеклеточных доменов, которые являются мишенью CAR/SIR, с Nluc с помощью короткого гибкого линкера. CD20 представляет собой мембранный белок III типа с двумя внеклеточными петлями. Слитая конструкция CD20-Ecx2-ECD-GGSG-TurboLuc16-4×Flag-2×Streptag-8×His-T2A-Pac (060816-I04) была успешно получена и валидирована для экспрессирующих CD20 CAR клеток. Последовательность аминокислот указанной конструкции представлена SEQ ID NO: 12374. Соответственно, можно получить слитый с Nluc (или TurboLuc16) белок любой белковой антигенной мишени CAR или SIR, который может быть использован для детекции экспрессии и аффинности связывания экспрессирующих CAR/SIR клеток.

[00510] Известно, что белок L связывается с легкими цепями каппа. Для детекции экспрессии CAR и SIR, содержащих легкие цепи каппа, конструировали две слитые с Nluc конструкции, содержащие N-концевую кодирующую область белка L в 3'-направлении от сигнального пептида CD8. Указанные две конструкции идентичны, за исключением того, что в конструкции CD8SP-белок-L-2-GGSG-Nluc-4×FLAG-x2STREP-8×His-T2A-PAC(101916-P03) [SEQ ID NO: 12382] в кодирующей области белка L отсутствует единственная аминокислота, присутствующая в конструкции CD8SP-белок-L-GGSG-Nluc-4×FLAG-x2STREP-8×His-T2A-PAC(112316-Q02) [SEQ ID NO: 12381]. Кондиционированный супернатант, содержащий указанные слитые белки, получали путем трансфекции указанными конструкциями клеток 293FT, и было показано, что он связывается с содержащими легкие цепи каппа конструкциями CAR, при этом легкая цепь каппа связывается с белком L. Слитые белки антиген-Nluc, такие как CD19-ECD-GGSG-Nluc-AcV5, связываются с антигенсвязывающими доменами CAR или SIR; и, соответственно, они могут быть использованы для измерения аффинности связывания CAR- или SIR-экспрессирующей иммунной эффекторной клетки. И напротив, слитые

с белком L-GGSG-Nluc белки связываются с компонентом легкой цепи каппа CAR или SIR. Соответственно, полезность указанных реагентов в основном заключается в возможности детекции экспрессии CAR или SIR, и их нельзя использовать для измерения аффинности связывания CAR или SIR с их целевым антигеном.

[00511] Т-клетки, экспрессирующие MPL CAR, способны к связыванию слитого белка MPL-GGSG-Nluc. Т-клетки Jurkat, экспрессирующие разные конструкции MPL CAR или контрольный CAR (4C3), инкубировали с супернатантами MPL-GGSG-Nluc-AcV5 и CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и после интенсивного промывания анализировали активность Nluc по существу согласно описанию в предыдущем примере. Результаты представлены на **фиг. 10** и демонстрируют, что клетки Jurkat, экспрессирующие разные конструкции MPL-CAR, демонстрируют разные уровни связывания со слитым белком MPL-GGSG-Nluc-AcV5. Указанное различие может отражать различие уровня экспрессии разных конструкций или различие аффинности связывания MPL соответствующим фрагментом scFv, или и первое, и второе.

[00512] Экспрессия SIR на первичных Т-клетках человека и их детекция в применением Nluc-анализа. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD19. Лентивирусный вектор, кодирующий SIR, нацеленный на MPL (161-SIR-U01), использовали в качестве отрицательного контроля. После инфицирования клетки размножали в среде XVIVO, содержащей 10 нг/мл растворимого антитела против CD3, 10 нг/мл растворимого антитела против CD28 и 100 МЕ рекомбинантного IL2 человека, и отбирали с применением пуромицина, если не указано иное. Т-клетки, экспрессирующие разные конструкции SIR инкубировали с супернатантами CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и после интенсивного промывания анализировали активность Nluc по существу согласно описанию в предыдущем примере. Полученные данные указывают на связывание CD19-GGSG-Nluc-AcV5 с Т-клетками, экспрессирующими разные SIR. Т-клетки, экспрессирующие CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], который

содержит константные области TCRα и TCRβ, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа TCRα человека и TCRβ2 человека, не демонстрировали какого-либо значимого связывания с CD19-GGSG-Nluc-AcV5 (среднее значение Nluc=1190) по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими отрицательный контроль SIR 161-SIR-U01 (среднее значение Nluc=1580). И напротив, Т-клетки, экспрессирующие CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC (080815-B06) [SEQ ID NO: 953], который содержит константные области TCRα и TCRβ, кодируемые кодон-оптимизированными последовательностями нуклеотидов TCRα мыши и TCRβ мыши, демонстрируют значимое связывание с CD19-GGSG-Nluc-AcV5 (среднее значение Nluc=5359). Т-клетки, экспрессирующие CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], демонстрируют устойчивое связывание с CD19-GGSG-Nluc-AcV5 (среднее значение Nluc=19178). Указанная конструкция содержит константные области TCRα и TCRβ, кодируемые кодон-оптимизированными последовательностями нуклеотидов TCRα человека и TCRβ2 человека, и несет мутацию S57C в константной цепи TCRβ и мутацию T48C в константной цепи TCRα. Конструкция SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] также несет эпитопную метку V5 между областью FMC63-vL и цепью TCRβ, и метку Myc между областью FMC63-vH и цепью TCRα. Т-клетки, экспрессирующие SIR CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021] демонстрируют более сильное связывание с CD19-GGSG-Nluc-AcV5 (среднее значение Nluc=39575). Указанная конструкция напоминает конструкцию на основе FMC63 050515-L05, за исключением того, что она содержит фрагменты vL и vH, происходящие из антитела hCD19-Bu12, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD19 человека. Т-клетки, экспрессирующие CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO:

992], демонстрируют самое сильное связывание с CD19-GGSG-Nluc-AcV5 (среднее значение Nluc=107077). Указанная конструкция содержит константные области TCRα (TCRa) и TCRβ (TCRb), кодируемые кодон-оптимизированными последовательностями нуклеотидов TCRα человека и TCRβ2 человека, и несет мутацию S57C в константной цепи TCRβ и мутацию T48C в константной цепи TCRα. Конструкция FMC63-SIR-D06 также несет эпитопную метку V5 между областью FMC63-vL и цепью TCRβ, и метку Myc между областью FMC63-vH и цепью TCRα. Наконец, в указанной конструкции константные цепи TCRα и TCRβ муринизированы. Соответственно, пять аминокислот константной области TCR-b человека заменяли соответствующими аминокислотами мыши. Указанные аминокислоты мыши были представлены K-18, A-22, I-133, A-136 и H-139. Кроме того, область в константной цепи TCRa человека заменяли на область константной цепи TCRa мыши, содержащую четыре аминокислоты: серин (S-90), аспарагиновую кислоту (D-91), валин (V-92) и пролин (P-93).

[00513] T-клетки, экспрессирующие конструкции SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622], также демонстрировали значимое связывание (среднее значение Nluc=29262 и 4671.5, соответственно) с CD19-GGSG-Nluc-AcV5. В конструкции 082815-G07 FMC63-scFv-фрагмент [*т.е.* FMC63(vL+vH)] слит с фрагментом TCRa-CSDVP, тогда как фрагмент константной области TCRb-KACIAH экспрессируется без какого-либо антигенсвязывающего фрагмента. Конструкция 082815-E05 аналогична 082815-G07 за исключением того, что фрагмент scFv CD19-Bu12 заменяет FMC63-scFv, присутствующий в конструкции 082815-G07.

[00514] В совокупности, указанные результаты демонстрируют, что SIR, содержащие константные области TCRα и TCRβ, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа, не способны демонстрировать значимое связывание с CD19, что, возможно, обусловлено неудовлетворительной экспрессией указанной

конструкции в первичных Т-клетках человека. И напротив, SIR, содержащие кодон-оптимизированные цепи TCRa/b человека, несущие дополнительный остаток цистеина, способствующий образованию межцепочечных дисульфидных связей, демонстрируют эффективное связывание CD19 и функциональную экспрессию. Муринизация константных цепей TCRα/β человека, как видно на примере SIR (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], приводит к дополнительному повышению связывания CD19. Кроме того, как видно на примере конструкций (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] и (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622], scFv-фрагменты могут быть функционально экспрессированы в слитом с константной областью TCRa виде, если они коэкспрессируются с константной цепью TCRb, даже если указанная TCRb не несет какого-либо антигенсвязывающего фрагмента (см. **фиг. 11**). Как вариант, цепь TCRb в таких конструкциях может экспрессировать нерелевантный фрагмент vL или vH, при условии, что он не влияет на функциональную сборку цепей vL и vH, присутствующих в scFv-фрагменте.

[00515] Клетки Jurkat-NFAT-Luc стабильно трансдуцировали различными конструкциями (SEQ ID NO: 922, 953, 900, 992, 1110 и 1021) и отбирали с применением пуромицина. Клетки инкубировали с супернатантами CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и после интенсивного промывания анализировали активность Nluc по существу согласно описанию выше. Значения Nluc для исходных клеток Jurkat и указанных клеток, экспрессирующих разные конструкции, составляли 996, 3606, 12128, 37216, 503043, 101958, и 128996, соответственно. Указанные эксперименты продемонстрировали отсутствие значимого связывания клеток Jurkat, экспрессирующих конструкции CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], содержащие TCRa/b константных цепей с последовательностями нуклеотидов дикого типа, с супернатантом CD19-GGSG-Nluc AcV5, при варьирующем уровне связывания с другими конструкциями, которые содержат константные цепи TCRa/b с кодон-оптимизированными последовательностями нуклеотидов и/или несущие специфические замены аминокислот для улучшения спаривания цепей и/или

экспрессии. В частности, конструкции с SEQ ID NO: 900 и 992 демонстрировали более чем 10-кратное и 15-кратное увеличение связывания CD19-GGSG-Nluc, соответственно.

[00516] Клетки Jurkat-NFAT-Luc стабильно трансдуцировали разными конструкциями SIR и отбирали с применением пуромицина. Клетки инкубировали с супернатантами CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и после интенсивного промывания анализировали активность Nluc по существу согласно описанию выше. Разные конструкции SIR демонстрируют варьирующий уровень связывания со слитым белком CD19-GGSG-Nluc-AcV5. В частности, конструкция CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRg-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRd-opt]-F-F2A-PAC (091015-A06) [SEQ ID NO: 949], которая содержит константные цепи TCR, происходящие из TCR-гамма и TCR-дельта, также демонстрировала связывание со слитым белком CD19-GGSG-Nluc-AcV5. Значения Nluc для исходных клеток Jurkat и указанных клеток, экспрессирующих конструкции с SEQ ID NO: 1620, 1623, 1622, 926, 949, 1112, составляли 1515, 27594, 6357, 10254, 693, 2176 и 179, соответственно. Соответственно, конструкция с SEQ ID: 926, аналогичным образом, демонстрировала самое низкое связывание с растворимым CD19.

[00517] Клетки Jurkat-NFAT-Luc стабильно трансдуцировали заданными конструкциями и отбирали с применением пуромицина. Клетки инкубировали с супернатантами CD19-GGSG-Nluc-AcV5 и после интенсивного промывания анализировали активность Nluc по существу согласно описанию выше. Разные конструкции SIR демонстрировали варьирующий уровень связывания со слитым белком CD19-GGSG-Nluc-AcV5.

[00518] Т-клетки, экспрессирующие CD19 SIR, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующих клеток лимфомы RAJI. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с применением магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD19. Клетки подвергали отбору с применением пуромицина и размножали. Клетки RAJI, стабильно внутриклеточно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в

течение 4 часов. Опосредованную SIR-T-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc с использованием планшет-ридера BioTek Synergy, с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight). Полученные данные демонстрируют увеличение активности Gluc, указывающее на лизис целевых клеток, после совместного культивирования с T-клетками, экспрессирующими CD19-специфические SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] и CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC(070215-M03) [SEQ ID NO: 1021], по сравнению с T-клетками, экспрессирующими контрольный SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], нацеленный на MPL. Обработку дигитонином использовали для демонстрации максимума клеточной смерти. Средние значения Gluc для клеток RAJI, на которые воздействовали T-клетками, экспрессирующими конструкции (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021] и после обработки дигитонином составляли 119, 3042, 2547 и 3869, соответственно.

[00519] T-клетки, экспрессирующие CD19 SIR, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. T-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD19, или оставляли неинфицированными (T-UI). Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки RAJI, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с T-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-T-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc с использованием планшет-ридера BioTek Synergy с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight).

Активность Gluc в лунках, содержащих отдельно среду (Med), и в лунках, где целевые клетки инкубировали с Т-клетками, не инфицированными какой-либо конструкцией SIR, (T-UI), использовали в качестве контроля в указанном и последующих экспериментах, где это указано. Полученные данные показали увеличение активности Gluc, указывающее на лизис целевых клеток, после совместного культивирования с Т-клетками, экспрессирующими CD19-специфические SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (091015-Y08) [SEQ ID NO: 926], и CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими контрольный SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], нацеленный на MPL, или неинфицированными Т-клетками (T-UI). Обработку дигитонином использовали для демонстрации максимума клеточной смерти. Результат с конструкцией (091015-Y08) [SEQ ID NO: 926] показывает, что фрагментом константной цепи пре-TCRα-del48 можно заменять область константной цепи TCRα для получения функционального двуцепочечного SIR при коэкспрессии с константной цепью TCRβ. Отметим, что med указывает на среду отдельно, тогда как T-UI означает Т-клетки, которые не были инфицированы какой-либо конструкцией SIR.

[00520] Т-клетки, экспрессирующие одноцепочечные CD19-SIR, в которых антигенсвязывающий домен соединен с одной из константных цепей TCR и отсутствует комплементарная цепь TCR, не способны индуцировать значимую цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Получали конструкции SIR, в которых scFv-фрагменты, происходящие из моноклональных антител CD19Bu12 и FMC63, направленные против антигена CD19 человека, были слиты с константной цепью TCRb, а комплементарная цепь TCRa не экспрессировалась. В конструкции CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-PAC (051216-D08) [SEQ ID

NO: 1022], scFV-фрагмент CD19Bu12 (представленный как CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH) соединен с константной цепью TCRb, содержащей последовательность нуклеотидов дикого типа, линкером V5. В конструкции CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-PAC (051216-G01) [SEQ ID NO: 912], scFV-фрагмент FMC63 (представленный как FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH) соединен с константной цепью TCRb, содержащей кодон-оптимизированную последовательность нуклеотидов и несущей мутацию S57C, линкером V5. В конструкции CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620], scFV-фрагмент FMC63 соединен с константной цепью TCRa, содержащей кодон-оптимизированную последовательность нуклеотидов и несущей мутации CSDVP, линкером MYC, который коэкспрессируется с константной цепью TCRb, содержащей кодон-оптимизированную последовательность нуклеотидов и несущей мутации KACIAH, линкером V5. Конструкции CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992] и CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-PAC (051216-K04) [SEQ ID NO: 918] представляют собой двуцепочечные конструкции, в которых фрагменты vL и vH, происходящие из FMC63, присоединены к цепям hTCRb-KACIAH и hTCRa-CSDVP, соответственно.

[00521] Разные конструкции экспрессировали в Т-клетках и тестировали на способность к лизису клеток RAJI-Gluc, согласно описанию ранее. Полученные данные показывают, что Т-клетки, экспрессирующие SIR (051216-D08) [SEQ ID NO: 1022] и (051216-G01) [SEQ ID NO: 912], в которых отсутствует комплементарная константная цепь TCRa, были неспособны индуцировать лизис клеток RAJI при сравнении с неинфицированными Т-клетками (T-UI) или лунками, содержащими только среду. В клетках RAJI-Gluc, на которые воздействовали Т-клетки, экспрессирующие конструкции (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620], (051216-K04) [SEQ ID NO: 918] и (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], наблюдалось более чем 2-кратное, более чем 2-кратное и более чем 4-кратное повышение активности Gluc по сравнению с клетками, на которые воздействовали клетки

T-UI.

[00522] Т-клетки, экспрессирующие одноцепочечные SIR CD19 (SC SIR), где антигенсвязывающий домен соединен с одной из константных цепей TCR и отсутствует комплементарная цепь TCR, не способны индуцировать цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD19. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки RAJI, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc, используя планшет-ридер BioTek Synergy с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight). Полученные данные показывают, что Т-клетки, экспрессирующие конструкции SIR (051216-D08) [SEQ ID NO: 1022], (051216-F03) [SEQ ID NO: 1023] и (051216-G01) [SEQ ID NO: 912], где антигенсвязывающий домен соединен с константными цепями TCRb и отсутствует комплементарная константная цепь TCRa, были неспособны индуцировать лизис клеток RAJI, при сравнении с неинфицированными Т-клетками (T-UI) или лунками, содержащими только среду.

[00523] Т-клетки, экспрессирующие CD19 SIR, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими разные конструкции SIR, нацеленные на CD19. Конструкцию, нацеленную на цепь TCRβ2 (CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (030816-C05) [SEQ ID NO: 1781]) использовали в качестве отрицательного контроля. Клетки не подвергали отбору (для конструкций 022216-A04 и 031416-A18) или отбирали с применением пуромицина (для других конструкций) и

размножали. Клетки тестировали на способность лизировать клетки RAJI-Gluc. Результаты показывают эффективный лизис целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими все конструкции, по сравнению с неинфицированными Т-клетками (T-UI) или лунками, содержащими только среду (Med). В частности, наблюдается эффективный лизис целевых клеток конструкциями (031616-B05) [SEQ ID NO: 1019], (031616-C05) [SEQ ID NO: 1020], (021816-N02) [SEQ ID NO: 1016], где scFv-фрагмент CD19Bu12 присоединен к константной цепи TCRb и коэкспрессируется с пустой константной цепью TCRa. Также наблюдался эффективный лизис целевых клеток конструкцией CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-2-CD19MM-vL-Gly-Ser-линкер-CD19MM-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (031616-A05) [SEQ ID NO: 1623], где scFv CD19MM присоединен к константной цепи hTCRa-CSDVP линкером Myc и коэкспрессируется с пустой hTCRb-KACIAH константной цепью, несущей линкер V5. Наблюдался также эффективный лизис целевых клеток конструкцией CD8SP-CD19Bu12-scFv-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-scFv-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (020216-B07) [SEQ ID NO: 1026], в которой CD19Bu12 scFv присоединен к цепи hTCRb-KACIAH, а FMC63-scFv присоединен к цепи hTCRa-CSDVP, демонстрируя, соответственно, что функциональный SIR может быть сконструирован так, чтобы содержать два разных scFv-фрагмента. Наконец, также наблюдался эффективный лизис целевых клеток конструкциями CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-K13-FLAG-F-T2A-CNB30 (022216-A04) [SEQ ID NO: 920] и CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-P2A-CD3z-41BB-T2A-CNB30 (031416-A18) [SEQ ID NO: 998], в которых происходящие из FMC63 фрагменты vL и vH присоединены к константным цепям hTCRb-KACIAH и hTCRa-CSDVP, соответственно. Однако указанные конструкции коэкспрессируют кодируемый ассоциированным с саркомой Капоши герпесвирусом вирусный ингибиторный белок FLICE (vFLIP) K13 и слитый белок CD3z-41BB, соответственно. Известно, что белок K13 селективно активирует путь NF-κB посредством связывания с клеточным белком NEMO, тогда как слитый белок CD3z-41BB содержит цитозольный сигнальный домен

костимулирующей молекулы 41BB, соединенной с цепью CD3z комплекса TCR. Обеспечивая костимулирующие сигналы, белки K13 и CD3z-41BB усиливают активацию и пролиферацию SIR-экспрессирующих клеток, что приводит к лучшей функциональности и долгосрочной персистентности. Конструкции 022216-A04 и 031416-A18 также экспрессируют мутант CNB30 цепи кальциневрина B, который придает устойчивость к ингибиторам кальциневрина, таким как FK506 (такролимус).

[00524] Т-клетки, экспрессирующие двуцепочечный (DC) и полуторацепочечный (OAH) SIR, нацеленные на CD19, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Т-клетки инфицировали лентивирусами, экспрессирующими различные конструкции SIR, нацеленные на CD19, и тестировали на цитотоксичность в отношении клеток RAJI-Gluc. Полученные данные показывают, что конструкция SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], которая содержит константные цепи TCRβ и TCRα, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа (*т.е.* SEQ ID NO: 746 и SEQ ID NO: 731, соответственно), неспособна вызывать значимый лизис целевых клеток по сравнению с отрицательной контрольной конструкцией CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], нацеленный на MPL. И напротив, все другие конструкции SIR (*например* (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021], (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], (080815-B06) [SEQ ID NO: 953], (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] и (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622]) демонстрировали увеличение активности Gluc, указывающее на лизис целевых клеток. Конструкции (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] и (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622] экспрессируют пустые константные цепи hTCRb-KACIAH (SEQ ID NO: 748) наряду с фрагментом константной цепи hTCRa-CSDVP (SEQ ID NO: 732) с которым слиты scFV-фрагменты FMC63 и CD19Bu12, соответственно. Соответственно, SIR, в котором антигенсвязывающий домен слит с константной цепью TCRa, может индуцировать эффективный лизис целевых клеток, если он

коэкспрессируется с пустой комплементарной константной цепью TCRb. Пустая константная цепь TCRb в таких конструкциях SIR, возможно, облегчает экспрессию на поверхности клеток константной цепи TCRa, несущей антигенсвязывающий домен.

[00525] Т-клетки, экспрессирующие CD19Bu12 SIR с последовательностями нуклеотидов дикого типа константных цепей TCRa и TCRb, не способны индуцировать цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Клетки RAJI-Gluc культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими разные SIR, нацеленные на CD19 при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали так же, как и ранее. Полученные данные показывают, что Т-клетки, экспрессирующие конструкцию SIR CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (021916-Q03) на основе CD19Bu12 [SEQ ID NO: 1038], которая содержит константные цепи TCRb и TCRa, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа, неспособны вызывать значимый лизис целевых клеток по сравнению с отрицательной контрольной конструкцией 111815-O05 или неинфицированными Т-клетками, что, возможно, обусловлено неудовлетворительной экспрессией конструкции SIR 021916-Q03 в первичных Т-клетках человека. Соответственно, аналогично конструкции CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], другие SIR на основе последовательностей нуклеотидов дикого типа цепей TCRa и TCRb были неспособны индуцировать значимую токсичность для целевой линии клеток.

[00526] Т-клетки, экспрессирующие полуторацепочечный SIR (OAH SIR), нацеленный на CD19, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Т-клетки периферической крови человека инфицировали лентивирусами, кодирующими разные SIR, нацеленные на CD19, и тестировали на цитотоксичность с применением клеток RAJI-Gluc при соотношении эффектор:мишень (E:T) 1:1 в течение 96 часов. Полученные данные продемонстрировали, что конструкция SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-

F02) [SEQ ID NO: 922], которая содержит константные цепи TCRb и TCRa, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа, неспособна вызывать значимый лизис целевых клеток по сравнению с отрицательной контрольной конструкцией 040315-U02, что, возможно, обусловлено неудовлетворительной экспрессией указанной конструкцией (*т.е.* 080815-F02) в первичных Т-клетках человека. И напротив, все другие конструкции SIR (*например* 050515-L05, 070215-M03, 081415-D06, 080815-B06, 082815-G07 и 082815-E05) демонстрировали увеличение активности Gluc, указывающее на лизис целевых клеток. Конструкции 082815-G07 и 082815-E05 экспрессируют константную цепь TCRb (вариант KACIAH) наряду с фрагментом TCRa (CSDVP), с которым слиты scFV-фрагменты FMC63 и CD19Bu12, соответственно. Соответственно, SIR на основе антигенсвязывающего домена, слитого с константной цепью TCRa, могут индуцировать эффективный лизис клеток, если он коэкспрессируется с пустой константной цепью TCRb. Такой SIR называют полуторацепочечным (OAH SIR). Соответственно, OAH SIR более эффективны, чем одноцепочечные SIR (SC SIR). Это, возможно, обусловлено тем, что TCRa и TCRb требуется комплементарная цепь для эффективной экспрессии на Т-клетках.

[00527] Т-клетки, экспрессирующие двуцепочечный (DC SIR), нацеленный на CD19, индуцируют цитотоксичность для CD19-экспрессирующей лимфомы RAJI. Клетки RAJI-Gluc культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими разные SIR, нацеленные на CD19 при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов с последующим измерением активности Gluc. Полученные данные показали, что Т-клетки, экспрессирующие конструкцию CD8SP-FMC63-vL-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-FMC63-vH-V5-[hTCRb-C57C-opt1]-F-P2A-PAC (100515-E03) [SEQ ID NO: 902], в которой цепь FMC63-vL соединена с константной цепью hTCRa-T48C-opt1 и FMC63-vH соединен с константной цепью hTCRb-C57C-opt1, могут индуцировать эффективный лизис целевых клеток по сравнению с неинфицированными Т-клетками или Т-клетками, экспрессирующими отрицательные контрольные CAR, нацеленные на CD4 или белок KSHV. Аналогичным образом, Т-клетки, экспрессирующие конструкции CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-

T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] и CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (100815-B04) [SEQ ID NO: 951], где цепь FMC63-vL соединена с константными цепями TCRb-S57C-opt1 или hTCRb-S57C-opt, и FMC63-vH соединен с константными цепями TCRa-T48C-opt1 или hTCRa-T48C-opt, индуцировали эффективный лизис целевых клеток. Наконец, Т-клетки, экспрессирующие конструкцию IgHSP-FMC63-vH-[hTCRb-C57C-opt]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-MYC-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-Pac (101415-M05) [SEQ ID NO: 901], где константная цепь FMC63-vH соединена с hTCRb-C57C-opt и FMC63-vL соединен с константной цепью hTCRa-T48C-opt, могут также индуцировать эффективный лизис целевых клеток. Соответственно, в двуцепочечной конструкции SIR фрагмент vL антитела может быть соединен либо с константной цепью TCRa, либо с константной цепью TCRb, а фрагмент vH соединен с любой из комплементарных константных цепей TCRb или TCRa. Кроме того, в двуцепочечном SIR, где обе функциональные полипептидные единицы (ФПЕ) экспрессируются с одного вектора, любая из ФПЕ, содержащих цепь TCRb или цепь TCRa, может быть первой (или 5'-) ФПЕ.

[00528] Т-клетки, экспрессирующие CD20 SIR, индуцируют цитотоксичность для CD20-экспрессирующих клеток RAJI. Клетки RAJI-Gluc культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими разные SIR, нацеленные на CD19 и CD20 при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов с последующим измерением активности Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD20-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100615-D05) [SEQ ID NO: 1221] по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими отдельно среду (Med). Умеренная цитотоксичность также наблюдалась для конструкций SIR (CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] и CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (100815-B04) [SEQ ID NO: 951]), нацеленных на CD19.

[00529] Т-клетки, экспрессирующие CD20 SIR, содержащие константные цепи TCRa собачьих и TCRb собачьих, индуцируют цитотоксичность для CD20-экспрессирующих клеток RAJI. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на CD20, в которой фрагменты vL и vH моноклонального антитела к CD20 человека (2F2) соединены с кодон-оптимизированными константными цепями TCRa и TCRb собачьих. Клетки тестировали на цитотоксичность в отношении клеток RAJI-Gluc через 4 часа совместного культивирования при соотношении E:T 10:1. Полученные данные указывают на эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими CD8SP-CD20-2F2-vL-[оптимизированный-TCRb-собачьих]-F-P2A-CD20-2F2-vH-[оптимизированный-TCRa-собачьих]-F-F2A-PAC (051716-E02) [SEQ ID NO: 1113] на основе константных цепей TCRb и TCRa собачьих по сравнению с неинфицированными Т-клетками.

[00530] Т-клетки, экспрессирующие Lym1 SIR, индуцируют цитотоксичность для Lym1-экспрессирующих клеток Kasumi-1. Т-клетки человека инфицировали лентивирусом, кодирующим SIR CD8SP-Lym1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Lym1-vH-[hTCRa-opt2-Del]-F-F2A-PAC (012716-B01) [SEQ ID NO: 1185] и после отбора с применением пуромицина тестировали на цитотоксичность против клеток Kasumi-1-Gluc при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов, или неинфицированными Т-клетками (T-UI) в качестве контроля. Цитотоксичность анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR (012716-B01) [SEQ ID NO: 1185], с почти 9-кратным увеличением активности Gluc по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00531] Т-клетки, экспрессирующие Lym1 и Lym2 SIR, индуцируют цитотоксичность для Lym1- и Lym2-экспрессирующих клеток RAJI. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на Lym1 и Lym2, тестировали с клетками RAJI-Gluc через 4 часа совместного культивирования при соотношении E:T 10:1. Данные анализа цитотоксичности Gluc демонстрировали эффективную индукцию лизиса

целевых клеток обеими конструкциями SIR, CD8SP-Lym1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021216-H02) [SEQ ID NO: 1314] и CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100615-B07) [SEQ ID NO: 1315], при значениях Gluc, приблизительно более чем в 20 раз и в 10 раз более высоких, соответственно, по сравнению с экспрессирующими контрольный SIR (SEQ ID NO: 4639) Т-клетками, неинфицированными Т-клетками или отдельно средой. 082815-P08 представляет собой стандартный CAR, содержащий CD19Bu12 scFv и нацеленный на CD19 антиген. Т-клетки, экспрессирующие конструкцию SIR (021916-Q03) [SEQ ID NO: 1038] на основе CD19Bu12, которая содержит константные цепи TCRb и TCRa, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа, аналогичным образом, были неспособны вызывать значимый лизис целевых клеток.

[00532] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CS1 (SLAMF7 или CD319), индуцируют цитотоксичность для CS1-экспрессирующих клеток L363 и U266. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на CS1 (SLAMF7). Клетки отбирали с применением пуромицина и тестировали на цитотоксичность в отношении клеток L363-Gluc и U266-Gluc при соотношении E:T 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc демонстрировал эффективную индукцию лизиса L363-Gluc и U266-Gluc, как видно по практически более чем 15-кратному и 10-кратному увеличению значений Gluc, Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (012716-A02) [SEQ ID NO: 1254] по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00533] Т-клетки, экспрессирующие SIR против BCMA (антиген созревания В-клеток, или TNFRSF17, или CD269) и CSI, индуцируют цитотоксичность для BCMA-экспрессирующих клеток L363 и U266. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкции SIR, нацеленные на

CS1 (SLAMF7) и BCMA. Клетки отбирали с применением пуромицина и тестировали на цитотоксичность в отношении клеток L363-Gluc и U266-Gluc при соотношении E:T 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (011116-A07) [SEQ ID NO: 1212] и CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (012716-A02) [SEQ ID NO: 1254], по сравнению с неинфицированными Т-клетками, Т-клетками, экспрессирующими контрольный SIR CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (111815-O05) [SEQ ID NO: 4639] или лунками, содержащими только среду. Также наблюдался лизис целевых клеток, от слабого до умеренного, Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-Gly-Ser-линкер-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-F05) [SEQ ID NO: 1732], нацеленный на LAMP1, и биспецифический CAR 041316-F06, нацеленный на cMet и Her3.

[00534] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CD138, CS1, GPRC5D и WT1, индуцируют цитотоксичность для клеток U266 и L363. Т-клетки, экспрессирующие конструкции SIR, нацеленные на CD138, CS1, GPRC5D и WT1, отбирали с применением пуромицина и тестировали на клетках U266 и L363, стабильно экспрессирующих Gluc при соотношении E:T 2:1 в течение 72 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100815-A05) [SEQ ID NO: 1236], по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду (Med). Т-клетки, экспрессирующие SIR CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (021916-R04) [SEQ ID NO: 1139], который содержит константные цепи TCRa и TCRb дикого типа, были лишь минимально эффективны для клеток U266 и неэффективны для клеток L363. Одноцепочечный SIR CD8SP-CD138-vL-Gly-Ser-линкер-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

(030316-G03) [SEQ ID NO: 1169], где CD138 scFv присоединен к константной цепи hTCRa-CSDVP, был эффективен только для клеток U266. Биспецифическая конструкция LAMP1-humab1-2-vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-GPRC5D-ET150-18-vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac-E05 (092916-E05-VN) (SEQ ID NO: 1163), которая содержит фрагмент vL антитела против LAMP1 и фрагмент vH антитела к GPRC5D, также эффективно индуцировала цитотоксичность для клеток обоих типов. Наконец, цитотоксичность, от слабой до умеренной, наблюдалась для конструкций, нацеленных на CS1 и WT1, в частности, в клетках U266. Ограниченная цитотоксичность конструкций против CS1 (SEQ ID NO: 1674, 1253) и WT1 (SEQ ID NO: 1804 и 1805) могла быть обусловлена использованием более низкого соотношения E:T в указанном эксперименте.

[00535] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CLL1, индуцируют цитотоксичность для CLL1-экспрессирующих клеток HL60. Т-клетки, экспрессирующие конструкцию SIR CD8SP-CLL1-M26-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-CLL1-M26-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (012616-A05) [SEQ ID NO: 4790], нацеленную на CLL1, отбирали с применением пуромицина и тестировали на клетках HL60-Gluc при соотношении E:T 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR (012616-A05) [SEQ ID NO: 4790], по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00536] Т-клетки, экспрессирующие SIR, направленные против CLEC5A и CLL1 индуцируют цитотоксичность для CLEC5A- и CLL1-экспрессирующих клеток HL60. Указанный эксперимент повторяли с Т-клетками, экспрессирующими SIR, направленные против CLEC5A и CLL1. Результаты показали эффективную индукцию лизиса клеток HL60-Gluc Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CLEC5A-8H8F5-vL-Gly-Ser-линкер-CLEC5A-8H8F5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (042816-E05) [SEQ ID NO: 1666], CD8SP-CLL1-M26-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-CLL1-M26-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (012616-A05) [SEQ ID NO: 4790] и CD8SP-CLL1-M32-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021216-I03) [SEQ ID NO: 1250], по сравнению с

неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду. Значения Gluc были почти в 9 раз, 4 раза и 7 раз выше в клетках, обработанных Т-клетками, экспрессирующими указанные три SIR, соответственно.

[00537] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CSF2RA, LAMP1 и CLL1, индуцируют цитотоксичность для CSF2RA-, LAMP1- и CLL1-экспрессирующих клеток THP1. Т-клетки, экспрессирующие разные SIR, культивировали в течение 4 часов с клетками THP-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Эти результаты продемонстрировали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-B02) [SEQ ID NO: 1676], CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-LAMP1-Mb4-vL-Gly-Ser-линкер-LAMP1-Mb4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-F05) [SEQ ID NO: 1732] и CD8SP-CLL1-M32-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CLL1-M32-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021216-I03) [SEQ ID NO: 1250], нацеленный на CSF2RA, LAMP1 и CLL1, соответственно, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00538] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CSF2RA, индуцируют цитотоксичность для CSF2RA-экспрессирующих клеток Molm13. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CSF2RA, культивировали в течение 4 часов с клетками Molm13-Gluc при соотношении E:T 10:1, и тестировали с применением Gluc-анализа цитотоксичности. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-B02) [SEQ ID NO: 1676], нацеленный на CSF2RA по сравнению с неинфицированными Т-клетками или Т-клетками, экспрессирующими SIR, нацеленный на белок KSHV (111815-O05); или лунками, содержащими отдельно среду.

[00539] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на TSHR (рецептор тиреотропного гормона) и TnAg, индуцируют

цитотоксичность для TSHR- и TnAg-экспрессирующих клеток Jurkat и PEER. Т-клетки, экспрессирующие разные SIR, нацеленные на TSHR и Tn Ag, культивировали в течение 4 часов с клетками Jurkat-Gluc и PEER1-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSHR-KB1-vL-Gly-Ser-линкер-TSHR-KB1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (042916-E03) [SEQ ID NO: 1795] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnAg-vL-Gly-Ser-линкер-TnAg-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-A04) [SEQ ID NO: 1788], нацеленный на TSHR и TnAg, соответственно, по сравнению с неинфицированными Т-клетками, Т-клетками, экспрессирующими отрицательные контрольные SIR (111815-O05, 042816-H07, 031516-J07), или лунками, содержащими только среду.

[00540] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленный на TnAg, индуцируют цитотоксичность для TnAg-экспрессирующих клеток Jurkat и PEER. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на TnAg, культивировали в течение 4 часов с клетками Jurkat-Gluc и PEER1-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TnAg-vL-Gly-Ser-линкер-TnAg-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (080816-H06) [SEQ ID NO: 2003], нацеленный на TnAg, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00541] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на MPL (рецептор TPO), индуцируют цитотоксичность для MPL-экспрессирующих клеток. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленный на MPL, культивировали в течение 4 часов с клетками HEL-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Указанный эксперимент продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-MPL-175-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-175-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (042116-G01) [SEQ ID NO: 4862], нацеленный на MPL, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00542] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на FLT3, индуцируют цитотоксичность для FLT3-экспрессирующих клеток RS:411 (или RS411). Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на FLT3 культивировали в течение 4 часов с клетками RS:411-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-FLT3-NC7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050316-C01) [SEQ ID NO: 1273], нацеленный на FLT3, по сравнению с неинфицированными Т-клетками, Т-клетками, экспрессирующими отрицательный контроль SIR (111815-O05), или лунками, содержащими только среду.

[00543] Т-клетки, экспрессирующие SIR, экспрессирующий внеклеточный домен NKG2D, и SIR, нацеленные на FLT3 и CSF2RA, индуцируют цитотоксичность для целевых клеток MV411. Т-клетки периферической крови человека экспрессирующие внеклеточный домен NKG2D (соединенный с константной цепью hTCR-CSDVP линкером GGGGS-GGGGD-Myc) и нацеленные на **FLT3 и CSF2RA** тестировали на клетках MV411-Gluc при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-NKG2D-(GGGGS-GGGGD)-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (042916-A06) [SEQ ID NO: 1755] и CD8SP-FLT3-NC7-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FLT3-NC7-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050316-C01) [SEQ ID NO: 1273] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CSF2RA-Ab1-vL-Gly-Ser-линкер-CSF2RA-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050216-B02) [SEQ ID NO: 1676], по сравнению с неинфицированными Т-клетками, Т-клетками, экспрессирующими контрольный SIR CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (111815-O05) [SEQ ID NO: 4639], или лунками, содержащими только среду. Полученные результаты демонстрируют, что SIR, в котором антигенсвязывающий домен состоит из рецептора (*т.е.* NKG2D), функционально активен.

[00544] Т-клетки, экспрессирующие CD30 SIR и WT1 SIR, индуцируют цитотоксичность для целевых клеток U266 и L363. Может

быть получен SIR против внутриклеточных пептидов, которые могут распознаваться вместе со специфическими HLA-антигенами. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD30 или WT1. WT1 SIR распознают пептид (RMFPNAPYL), происходящие из WT1, в сочетании с молекулой HLA-A2. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки U266 (WT1+/HLA-A2+) и L-363 (WT1+/HLA-A2+), стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал, что, в то время как Т-клетки, экспрессирующие SIR CD8SP-WT1-Ab1-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-WT1-Ab1-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (012816-G01) [SEQ ID NO: 4709], отличались минимальной эффективностью, Т-клетки, экспрессирующие SIR CD8SP-WT1-Ab5-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-WT1-Ab5-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (111815-C04) [SEQ ID NO: 4710], обеспечивали эффективный киллинг целевых клеток по сравнению с неинфицированными Т-клетками (T-UI). Кроме того, SIR CD8SP-CD30-Ac10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (010716-K01) [SEQ ID NO: 1227], который нацелен на CD30, обеспечивали эффективный киллинг экспрессирующих CD30 целевых клеток.

[00545] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD33 и CD179b индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих CD33 и CD179b клеток HL60 и Molm13. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD33 и CD179b культивировали в течение 4 часов с клетками HL60-Gluc и Molm13-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD33-AF5-vL-V5-[TCRβ-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-AF5vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-Pac (052416-K05) [SEQ ID NO: 1229] и CD179b-vL-V5-{TCRβ-KACIAH}-F-P2A-SP-CD179b-vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-Pac (063016-Y06) [SEQ ID

NO: 1237], нацеленный на CD33 и CD179b, соответственно, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00546] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD33, индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих CD33 клеток HL60. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD33 культивировали в течение 4 часов с клетками HL60-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Указанный эксперимент продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-huMyc9-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (090116-C02) [SEQ ID NO: 1650], CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-AF5-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-AF5-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (083116-E02) [SEQ ID NO: 1864] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD33-huMyc9-vL-Gly-Ser-линкер-CD33-huMyc9-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (083116-C06) [SEQ ID NO: 1865], нацеленные на CD33 по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00547] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CXCR4 индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих CXCR4 клеток THP. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданную биспецифическую конструкцию SIR CD8SP-CXCR4-1-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-MYC-[hTCRa-CSDV]-F-F2A-PAC (101415-V01) [SEQ ID NO: 1171], нацеленный на CXCR4. Указанная конструкция SIR также экспрессировала фрагмент vH антитела FMC63 к CD19. Клетки культивировали с клетками HL60-Gluc при соотношении E:T 5:1 в течение 4 часов и измеряли цитотоксичность с применением анализа с Gluc. Указанный эксперимент продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR, нацеленный на CXCR4, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00548] Т-клетки, экспрессирующие SIR против IL11Ra индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих IL11Ra клеток

BV173. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на IL11Ra культивировали в течение 4 часов с клетками THP-1-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Bv173 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL11Ra-8E2-Ts107-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (050516-R06) [SEQ ID NO: 1304], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00549] Т-клетки, экспрессирующие CD16 SIR, индуцируют цитотоксичность для CD20-экспрессирующей лимфомы RAJI в сочетании с моноклональным антителом к CD20 ритуксимабом. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP2-CD16A-v158-v2-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (020416-A08) [SEQ ID NO: 1186], экспрессирующую вариант CD16A v158A, который отличает высокая аффинность в отношении IgG человека. 4C3 SIR против белка KSHV использовали в качестве отрицательного контроля. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки RAJI, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов в отсутствие и в присутствии ритуксимаба (1 мкг/мл). Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc, используя планшет-ридер BioTek Synergy, с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight). Результаты показывают эффективный лизис целевых клеток конструкцией SIR CD16A-v158, но только в присутствии ритуксимаба. Соответственно, CD16A v158 SIR может действовать в качестве универсального SIR, которые могут применяться с любым моноклональным антителом, таким образом устраняя необходимость в получении индивидуальных SIR против разных антигенных мишеней.

[00550] Т-клетки, экспрессирующие биспецифические CD123-161

SIR, индуцируют цитотоксичность для MPL-экспрессирующих клеток Bv173 и HEL. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-CD8SP-MPL-161-HL-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (022516-M08) [SEQ ID NO: 4591], нацеленные как на CD123, так и на MPL (161). Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Целевые клетки Bv173 и HEL, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Анализ цитотоксичности с Gluc продемонстрировал, что биспецифический SIR может индуцировать эффективный лизис целевых клеток, экспрессирующих его целевой антиген или антигены.

[00551] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CD123, индуцируют цитотоксичность для CD123-экспрессирующих клеток L428. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD123, культивировали в течение 4 часов с клетками L428-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Указанный эксперимент продемонстрировал эффективную индукцию лизиса целевых клеток L428 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD123-CSL362-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-CSL362-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (041416-K04) [SEQ ID NO: 1445], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00552] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CD123 индуцируют цитотоксичность для CD123-экспрессирующих клеток Bv173. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD123, культивировали в течение 4 часов с клетками Bv173-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результат показывает эффективную индукцию лизиса целевых клеток Bv173 Т-клетками, экспрессирующими SIR IgHSP-CD123-2-vHH-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD123-1-vHH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (041416-V03) [SEQ ID NO: 1467], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности (Med). Указанный SIR содержит два разных vHH

верблюдовых (CD123-2 и CD123-1), присоединенные к фрагментам константных цепей hTCRb-KACIAH и пре-TCRa-Del48, соответственно. Указанные результаты демонстрируют, что SIR, содержащие два разных антигенсвязывающих домена, функционально активны.

[00553] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD79b и CD138, индуцируют цитотоксичность для CD79b- и CD138-экспрессирующих клеток RAJI и L363. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD79b и CD138, культивировали в течение 4 часов с клетками RAJI-Gluc и L363-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты показывают эффективную индукцию целевых клеток лизис Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD79b-2F2-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-CD79b-2F2-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (041216-H05) [SEQ ID NO: 1130] и CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (041416-I03) [SEQ ID NO: 1446], нацеленные на CD79b и CD138, соответственно, по сравнению с неинфицированными Т-клетками или лунками, содержащими только среду.

[00554] Т-клетки, экспрессирующие TCRβ1 SIR, индуцируют цитотоксичность для TCRβ1-экспрессирующих клеток Jurkat. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкции SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (030816-D04) [SEQ ID NO: 1778] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (030816-B07) [SEQ ID NO: 1779], нацеленные на константную цепь TCRB1 (TCRβ1), и SIR CD8SP-CD30-Ac10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (063016-K02) [SEQ ID NO: 1227], нацеленный на CD30. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки Jurkat, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса

целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты показывают, что CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-Jovi1-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-Jovi1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (030816-B07) [SEQ ID NO: 1779] и CD8SP-CD30-Ac10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD30-Ac10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (063016-K02) [SEQ ID NO: 1227] индуцировали эффективный лизис целевых клеток, тогда как CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TCRB1-CP01-E09-vL-Gly-Ser-линкер-TCRB1-CP01-E09-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (030816-D04) [SEQ ID NO: 1778] не были настолько же эффективными.

[00555] Т-клетки, экспрессирующие TCRβ2 SIR, индуцируют цитотоксичность для клеток Jurkat, экспрессирующих содержащую константную цепь TCRβ2 SIR. В первоначальных экспериментах Т-клетки, экспрессирующие SIR, направленные против цепи TCRβ2, были функционально неактивны в клеточном анализе цитотоксичности. Было сделано предположение, что это может быть обусловлено тем фактом, что константная цепь TCRβ в указанных SIR происходит из цепи TCRβ2 и, соответственно, такие SIR-экспрессирующие Т-клетки будут совершать самоубийство или фратрицид (*т.е.* киллинг соседних SIR-экспрессирующих Т-клеток). Чтобы обойти указанную проблему, SIR, нацеленные на TCRβ2, получали с использованием константной цепи TCRβ1-opt4 (последовательность нуклеиновых кислот SEQ ID NO: 752 и аминокислот SEQ ID NO: 3032) на основе цепи TCRβ1. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR (CD8SP-TCRB2-D05-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-D05-vH-MYC-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-Pac-K06 (072816-K06) [SEQ ID NO: 1129] и CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (072816-L06) [SEQ ID NO: 1128]), нацеленные на константную цепь TCRB2 (TCRβ2). Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. В качестве целевой линии клеток авторы изобретения использовали клетки Jurkat, стабильно экспрессирующие содержащий константную цепь TCRB2 SIR,

нацеленный на ПСМА. Указанные клетки Jurkat также коэкспрессировали дефицитный по сигнальному пептиду вариант TurboLuc в качестве репортера. Указанные клетки Jurkat культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки увеличения активности TurboLuc, используя планшет-ридер BioTek Synergy с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight). Результаты показывают, что Т-клетки, экспрессирующие оба SIR, CD8SP-TCRB2-D05-vL-[TCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-D05-vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-Pac-K06 (072816-K06) [SEQ ID NO: 1129] и CD8SP-TCRB2-CP01-E05-vL-[hTCRb-opt4]-F-P2A-SP-TCRB2-CP01-E05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (072816-L06) [SEQ ID NO: 1128], индуцировали эффективный лизис целевых клеток, на что указывает увеличение активности TurboLuc по сравнению с неинфицированными Т-клетками (T-UI) или отдельно средой.

[00556] Т-клетки, экспрессирующие SIR фолатного рецептора 1 (FR1 SIR), индуцируют цитотоксичность для FR1-экспрессирующих клеток SKOV3, PC3 и LNCAP. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданную конструкцию SIR (CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276]), нацеленную на FR1. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки SKOV3, PC3 и LNCAP, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты показывают эффективную индукцию клеточной смерти SKOV3 и PC3 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07)

[SEQ ID NO: 1276], по сравнению с неинфицированными Т-клетками (T-UI). Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на Epcam1 и L1CAM, также демонстрировали слабую индукцию клеточной смерти по сравнению с неинфицированными Т-клетками в линиях клеток SKOV3 и PC3.

[00557] Т-клетки, экспрессирующие SIR, направленные против внутриклеточных антигенов TERT, MART1, MUC1, gp100, тирозиназы и NYESO, индуцируют цитотоксичность для целевых клеток. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR (CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-Gly-Ser-линкер-TERT-3G3-T865-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021216-L07) [SEQ ID NO: 1784], CD8SP-TERT-3G3-T865-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-TERT-3G3-T865-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (050316-A01) [SEQ ID NO: 4902], CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-MART1-CAG10-vL-Gly-Ser-линкер-MART1-CAG10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021216-N03) [SEQ ID NO: 1739], CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Muc1-D6-M3B8-vL-Gly-Ser-линкер-Muc1-D6-M3B8-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (021616-B05) [SEQ ID NO: 1751], CD8SP-MUC1-D6-M3A1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-MUC1-D6-M3A1-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (050316-B01) [SEQ ID NO: 4870], CD8SP-NYESO-T1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-NYESO-T2-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (040416-D01) [SEQ ID NO: 4877], CD8SP-gp100-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-gp100-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (031516-B03) [SEQ ID NO: 4828] и CD8SP-Tyros-B2-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Tyros-B2-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC (032816-B03) [SEQ ID NO: 4915]. SIR, нацеленные на TERT, MART1, MUC1, gp100, тирозиназу и NYESO, распознают пептиды, происходящие из указанных внутриклеточных белков, в сочетании с молекулой HLA-A2 согласно описанию ранее. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Заданные целевые клетки (HLA-A2), стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими указанные SIR, при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты

показывают, что SIR, нацеленные на TERT, MART1, MUC1, gp100, тирозиназа и NYESO, демонстрируют лизис положительных по HLA-A2 целевых линий клеток, экспрессирующих указанные внутриклеточные антигены. Кроме того, Т-клетки, экспрессирующие SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-GD3-KM-641-vL-Gly-Ser-линкер-GD3-KM-641-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (042816-A04) [SEQ ID NO: 1697], нацеленный на GD3, демонстрировали лизис целевых клеток MEL624, экспрессирующих GD3.

[00558] Т-клетки, экспрессирующие SIR против рЭФР, индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих рЭФР клеток HeLa. Т-клетки периферической крови человека инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на рЭФР. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки HeLa, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении эффектор:мишень (E:T) 5:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток HeLa Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Цетуксимаб-vL-Gly-Ser-линкер-Цетуксимаб-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (062916-G04) [SEQ ID NO: 1880], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00559] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CD324, индуцируют цитотоксичность для CD324-экспрессирующих клеток MDA-MB-231. Выделенные Т-клетки периферической крови человека инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданную конструкцию SIR, нацеленную на CD324. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки MDA-MB-231, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении эффектор:мишень (E:T) 5:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса CD324

целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CD324-SC10-6-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD324-SC10-6-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (071516-L04) [SEQ ID NO: 1239], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00560] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD276 и IL13Ra2 индуцируют цитотоксичность для целевых клеток U87-MG, экспрессирующих указанные антигены. Т-клетки инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленный на CD276 и IL13Ra2. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки U87-MG-Gluc культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении E:T 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD276-17-vL-Gly-Ser-линкер-CD276-17-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (042816-C03) [SEQ ID NO: 1658], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00561] Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на GD2, индуцируют цитотоксичность для целевых клеток SKMEL-31 и SKMEL-37, экспрессирующих указанные антигены. Т-клетки инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на GD2. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки SKMEL-31 и SKMEL-37, стабильно экспрессирующие Gluc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении E:T 10:1 в течение 4 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-GD2-hu3F8-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GD2-hu3F8-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (041816-E01) [SEQ ID NO: 1489], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00562] Т-клетки, экспрессирующие SIR против L1CAM, индуцируют цитотоксичность для L1CAM-экспрессирующих клеток

SKOV3. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **L1CAM**, культивировали в течение 24 часов с клетками SKOV3-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток **SKOV3** Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-CD8SP-L1CAM-9-3-Hu3-V5-[hTCRb-T57C-opt1]-F-P2A-PAC (080316-T02) [SEQ ID NO: 1136], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00563] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CDH6, индуцируют цитотоксичность для CDH6-экспрессирующих клеток SKOV3. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **CDH6** культивировали в течение 24 часов с клетками SKOV3-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток SKOV3 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CDH6-NOV712-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV712-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (062816-U01) [SEQ ID NO: 1242] и CD8SP-CDH6-NOV710-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH6-NOV710-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (063016-T05) [SEQ ID NO: 1241], по сравнению с клетками T-UI или отдельно средой.

[00564] Т-клетки, экспрессирующие SIR против TROP2, индуцируют цитотоксичность для TROP2-экспрессирующих клеток PC3. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **TROP2**, культивировали в течение 24 часов с клетками PC3-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток PC3 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TROP2-ARA47-HV3KV3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (062816-S01) [SEQ ID NO: 1367], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00565] Т-клетки, экспрессирующие SIR против GFRA4 (рецептор альфа 4 семейства рецепторов GDNF), индуцируют цитотоксичность для **GFRA4-экспрессирующих клеток TT.** Т-клетки,

экспрессирующие SIR, нацеленные на **GFRA4**, культивировали в течение 24 часов с клетками TT-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток TT Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-GFRa4-P4-10-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GFRa4-P4-10-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (062816-W05) [SEQ ID NO: 1282], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00566] Т-клетки, экспрессирующие SIR против MPL (рецептор тромбопоэтина), индуцируют цитотоксичность для MPL-экспрессирующих клеток HEL-92.1.7. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на MPL культивировали в течение 4 часов с клетками HEL-92.1.7-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты продемонстрировали эффективную индукцию лизиса целевых клеток HEL-92.1.7 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], по сравнению с клетками T-UI или Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], или отдельно средой.

[00567] Т-клетки, экспрессирующие SIR против MPL (рецептора тромбопоэтин), индуцируют цитотоксичность для MPL-экспрессирующих клеток HEL-92.1.7. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **MPL** культивировали в течение 4 часов с клетками HEL-92.1.7-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты продемонстрировали эффективную индукцию лизиса целевых клеток HEL-92.1.7 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], по сравнению с клетками T-UI или Т-клетками, экспрессирующими CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501] или отдельно средой. Индукция лизиса целевых клеток также наблюдалась при совместном культивировании Т-клеток, экспрессирующих одноцепочечные SIR, CD8SP-MPL-161-vL-Ser-Gly-линкер-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-

opt1]-F-T2A-PAC (040915-X03) [SEQ ID NO: 1192] и CD8SP-MPL-161-vL-Ser-Gly-линкер-MPL-161-vH-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-T2A-PAC (032415-E07) [SEQ ID NO: 1193], с целевыми клетками HEL-92.1.7. Наконец, Т-клетки, экспрессирующие одноцепочечный SIR CD8SP-MPL-161-vL-Ser-Gly-линкер-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-T2A-PAC (040915-X03) [SEQ ID NO: 1192], индуцировали лизис клеток Jurkat-MPL. Другие примеры одноцепочечных SIR, в которых разные scFv согласно настоящему описанию присоединены к мутантной цепи TCRα, представлены последовательностями ДНК SEQ ID NO: 7519-7715 и 16694-16809, и белка SEQ ID NO: 8161-8357 и 16928-17043. Указанные одноцепочечные SIR экспрессируются без комплементарной экзогенной цепи TCRβ, предпочтительно в клетках, в которых экспрессия эндогенной цепи TCRα была снижена или элиминирована. Одноцепочечные SIR, в которых разные scFv согласно настоящему описанию присоединены к мутантной цепи TCRβ, представлены последовательностями ДНК SEQ ID NO: 7733-7929 и 16811-16926, и белка SEQ ID NO: 8375-8571 и 17045-17160. Указанные одноцепочечные SIR экспрессируются экспрессируются без комплементарной экзогенной цепи TCRα, предпочтительно в клетках, в которых экспрессия эндогенных цепей TCRβ1 и TCRβ2 была снижена или элиминирована.

[00568] Т-клетки, экспрессирующие SIR против TSLPR (рецептора тимусного стромального лимфопоэтина), индуцируют цитотоксичность для TSLPR-экспрессирующих клеток Jurkat. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **TSLPR**, культивировали в течение 24 часов с клетками Jurkat-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток Jurkat Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-TSLPR-vL-Gly-Ser-линкер-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (091216-C03) [SEQ ID NO: 1797], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00569] Т-клетки, экспрессирующие SIR против SSEA4, индуцируют цитотоксичность для SSEA4-экспрессирующих клеток P19 и F9 эмбриональной карциномы. Т-клетки, экспрессирующие SIR,

нацеленные на **SSEA4** культивировали в течение 24 часов с клетками HEL-92.1.7-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты продемонстрировали эффективную индукцию лизиса целевых SSEA4-клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SSEA4-vL-Gly-Ser-линкер-SSEA4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (091516-I06) [SEQ ID NO: 1776] и CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-SSEA4-vL-Gly-Ser-линкер-SSEA4-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (091516-K06) [SEQ ID NO: 1991], по сравнению с клетками T-UI.

[00570] Т-клетки, экспрессирующие SIR против CDH17, индуцируют цитотоксичность для **CDH17-экспрессирующих клеток LoVo.** Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **CDH7** культивировали в течение 24 часов с клетками LoVo-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток LoVo Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-CDH17-PTA001A4-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CDH17-PTA001A4-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (062816-X02) [SEQ ID NO: 1243], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00571] Т-клетки, экспрессирующие SIR против Мезотелин индуцируют цитотоксичность для мезотелин-экспрессирующими клетками рака яичников SKOV3. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **мезотелин,** культивировали в течение 24 часов с клетками SKOV3-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток SKOV3 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-Мезотелин-m912-vL-Gly-Ser-линкер-m912-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (090616-E04) [SEQ ID NO: 1956], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00572] Т-клетки, экспрессирующие SIR против FSHR (рецептора фолликулостимулирующего гормона) индуцируют цитотоксичность для FSHR-экспрессирующие клеток рака молочной железы человека MDAMB-231. Т-клетки инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на FSHR.

Антигенсвязывающий домен SIR содержит цепь FSHb (бета-цепь фолликулостимулирующего гормона), соединенную Gly-Ser-линкером с цепью CGHa (альфа-цепь гормона хорионического гонадотропина). Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки MDAMB-231, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении эффектор:мишень (E:T) 10:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток MDAMB-231 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FSHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (091516-N06) [SEQ ID NO: 1909], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности. Результаты также показывают, то SIR, антигенсвязывающий домен которых содержит гетеродимерные цитокины, функционально активны.

[00573] Т-клетки, экспрессирующие SIR против LHR (рецептор лютеинизирующего гормона), индуцируют цитотоксичность для LHR-экспрессирующих клеток рака молочной железы MCF7 человека. Т-клетки инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на LHR. Антигенсвязывающий домен указанного SIR содержит цепь LHb (бета-цепь лютеинизирующего гормона) соединенную Gly-Ser-линкером с цепью CGHa (альфа-цепь гормона хорионического гонадотропина). Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки MCF7, стабильно экспрессирующие hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении эффектор:мишень (E:T) 2:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты показали умеренную индукцию лизиса целевых клеток MDAMB-231 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-LHb-Gly-Ser-линкер-CGHa-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (091616-R03) [SEQ ID NO: 1735], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности. Результаты также показывают, что SIR,

антигенсвязывающий домен которых содержит гетеродимерные цитокины, функционально активны.

[00574] Т-клетки, экспрессирующие SIR против DLL3 (дельта-подобный белок 3), индуцируют цитотоксичность для DLL3-экспрессирующих клеток меланомы SKMEL31 и SKMEL37. Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **DLL3**, культивировали в течение 24 часов с клетками SKMEL31-Gluc и SKMEL37-Gluc при соотношении E:T 10:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали эффективную индукцию лизиса целевых клеток SKMEL31 и SKMEL37 Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-DLL3-hSC16-13-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-DLL3-hSC16-13-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (071516-N04) [SEQ ID NO: 1263], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00575] Т-клетки, экспрессирующие SIR против мутантного EGFRvIII, индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих EGFRvIII клеток HeLa. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR, нацеленную на EGFRvIII. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки HeLa конструировали для экспрессии EGFRvIII и hGLuc путем инфекции ретровирусным вектором (MSCV-EGFRvIII) и ретровирусным вектором, экспрессирующим hGLuc. Клетки Hela-EGFRvIII-hGluc культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI) при соотношении эффектор:мишень (E:T) 2:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Указанный эксперимент продемонстрировал индукцию лизиса целевых клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-EGFRvIII-2173-vH-Gly-Ser-линкер-EGFRvIII-2173-vH-Myc4-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (090616-D03) [SEQ ID NO: 1902], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00576] Т-клетки, экспрессирующие SIR против рЭФР, индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих рЭФР клеток HeLa.=Т-клетки, экспрессирующие SIR, нацеленные на **рЭФР**,

культивировали в течение 24 часов с клетками Hela-Gluc при соотношении E:T 2:1 и тестировали с применением анализа цитотоксичности с Gluc. Полученные данные показали индукцию лизиса целевых рЭФР-клеток Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-Цетуксимаб-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Цетуксимаб-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (071516-H04) [SEQ ID NO: 1245], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00577] Т-клетки, экспрессирующие SIR против гликопротеина оболочки ВИЧ-1, индуцируют цитотоксичность для экспрессирующих гликопротеин оболочки ВИЧ-1 клеток HL2/3. Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданную конструкцию SIR, нацеленную на гликопротеин оболочки ВИЧ-1. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Клетки HL2/3, которые экспрессируют гликопротеин оболочки ВИЧ-1 и были сконструированы для стабильной экспрессии hGLuc, культивировали совместно с Т-клетками, экспрессирующими SIR, или неинфицированными Т-клетками (T-UI), при соотношении эффектор:мишень (E:T) 2:1 в течение 24 часов. Опосредованную SIR-Т-клетками индукцию лизиса целевых клеток анализировали путем оценки повышения активности Gluc. Результаты продемонстрировали индукцию лизиса целевых клеток, экспрессирующих оболочку ВИЧ-1, Т-клетками, экспрессирующими SIR CD8SP-HIV-1-3BNC117-vL-MYC2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HIV-1-3BNC117-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (091616-Y01-RP) [SEQ ID NO: 1297], по сравнению с клетками T-UI или средой по отдельности.

[00578] SIR, нацеленный на BST1/CD157, проявляет цитотоксичность в отношении клеток лейкоза Molm13. Т-клетки конструируют для экспрессии SIR с последовательностями SEQ ID NO: 11333-11335, нацеленных на BST1, и тестируют на цитотоксичность в отношении клеток Molm13-Gluc после 24-часового совместного культивирования при соотношении E:T 10:1. Цитотоксичность измеряют с применением анализа с Gluc. Продемонстрировано, что нацеленные на BST1 SIR-Т-клетки вызывают значимую клеточную смерть согласно оценке увеличения активности

Gluc.

[00579] SIR, нацеленные на IL1RAP, проявляют цитотоксичность в отношении клеток лейкоза Molm13. Т-клетки конструируют для экспрессии SIR с последовательностями SEQ ID NO: 18242, 18248 и 18254, нацеленных на IL1RAP, и тестируют на цитотоксичность в отношении клеток Molm13-Gluc после 24 часов совместного культивирования при соотношении E:T 10:1. Цитотоксичность измеряют с применением анализа с Gluc. Продемонстрировано, что нацеленные на IL1RAP SIR-Т-клетки вызывают значимую клеточную смерть согласно оценке увеличения активности Gluc.

[00580] SIR-TREG клетки блокируют цитотоксическую активность SIR-Т-клеток. Клетки T-Reg выделяли с применением набора для выделения T-Reg (130-091-301) от Miltenyi, следуя рекомендациям производителя. Клетки T-Reg культивировали в культуральной среде для Т-клеток с добавлением 100 нг/мл рапамицина. Все Т-клетки и клетки T-Reg инфицировали заданными CAR и SIR лентивирусами. Клетки отбирали с применением 400 нг/мл пуромицина. Т-клетки и клетки T-Reg, экспрессирующие CAR и SIR, нацеленные на CD19, совместно культивировали в течение 4 часов с клетками RAJI-Gluc, по отдельности или в комбинации, при соотношении E:T 10:1, и измеряли цитотоксичность путем непосредственного введения 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин (Nanaolight). Результаты показывают, что клетки T-Reg, экспрессирующие SIR, нацеленные на CD19, могут частично блокировать цитотоксическую активность Т-клеток, экспрессирующих указанный SIR.

[00581] Анализ с клетками Jurkat NFAT-GFP для синтетических иммунных рецепторов. Клетки Jurkat-NFAT-GFP конструируют таким образом, чтобы IL-2 промотор, который несет сайты связывания NFAT, был клонирован в 5′-направлении от гена GFP. Указанные клетки использовали для изучения сигнализации через TCR и CAR. Разные SIR стабильно экспрессировали в клетках Jurkat NFAT-GFP с применением опосредованного лентивирусами переноса генов, с последующим отбором с пуромицином. SIR-экспрессирующие клетки

Jurkat-NFAT-GFP культивировали совместно с целевыми клетками при соотношении E:T приблизительно 1:2 в течение приблизительно 4-18 часов. Когда взаимодействие между SIR и их целевым антигеном приводит к активации пути NFAT, происходит индукция экспрессии GFP. Таким образом, клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие SIR, демонстрируют повышенные уровни экспрессии GFP при взаимодействии с целевыми линиями клеток, экспрессирующими рецептор SIR.

[00582] Индукцию экспрессии GFP путем совместного культивирования клеток Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующих разные конструкции SIR, и разных целевых клеток, исследовали по существу согласно более ранним описаниям (Wu,Roybal,Puchner,Onuffer,&Lim,2015). Мониторинг экспрессии GFP проводили с применением FACS-анализа. Ряд репрезентативных примеров указанного анализа представлен на **фиг. 13A-B.** На панели A показана инкубация контрольных клеток Jurkat-NFAT-GFP или указанных клеток, экспрессирующих SIR, нацеленные на CD19 (ID клона 051716-I08), MPL (ID клона: 040716-A07) и BCMA (ID клона: 011116-A07), с клетками RAJI (наверху), HEL (в середине) или U266 (внизу), соответственно. Индукция экспрессии GFP очевидна при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP с соответствующими целевыми клетками. На панели B показана инкубация клеток Jurkat, экспрессирующих SIR, нацеленные на CDH6 (ID клона: 051716-J05), CD276 (ID клона: 050516-Q06) и Her2/neu (ID клона: 050516-I03), с клетками SKOV3 (наверху) и MC7 (в середине и внизу), соответственно. Индукция экспрессии GFP очевидна при совместном культивировании SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP с соответствующими целевыми клетками. Конструировали клетки Jurkat-NFAT-GFP для экспрессии различных SIR, нацеленных на другие антигены, и повторяли эксперимент с совместным культивированием с целевыми клетками, экспрессирующими соответствующий целевой антиген. Клетки Jurkat-NFAT-GFP (исходные) использовали в качестве контрольных. Результаты для разных SIR обобщены в приведенной ниже обзорной **таблице 10A.** Названия различных SIR, их SEQ ID NO, входящие в них антигенсвязывающие домены и цепи TCR могут быть

определены путем обращения к **таблицам 7A-7H.** Результат для SIR в анализе считают положительным в том случае, если среди SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP наблюдается больший % GFP-положительных клеток при культивировании с целевой линией клеток, относительно % при культивировании с исходными клетками Jurkat-NFAT-GFP. Соответственно, клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие SIR, представленный SEQ ID NO: 1207, демонстрировали бо́льшую индукцию экспрессии GFP при совместном культивировании с клетками LAN5 по сравнению с исходными клетками Jurkat-NFAT-GFP, но не демонстрируют бо́льшую индукцию GFP при совместном культивировании с линиями клеток Karpass 299, SUDHL-1 или H460. Символы +/-, +, 2+ *и т.п.* после названия линий клеток указывают на относительную степень положительного результата в анализе с Jurkat-NFAT-GFP на основании оценки % положительных по GFP клеток после культивирования SIR-экспрессирующих клеток Jurkat-NFAT-GFP с указанной линией клеток. Результаты показывают, что разные SIR, содержащие связывающий домен, происходящий из того же антитела (*например* FMC63), демонстрируют большое разнообразие в отношении способности активировать сигнализацию NFAT в указанном анализе при воздействии идентичной линией клеток в зависимости от того, какая цепь TCR и какой линкер используются при их конструировании. Кроме того, большое разнообразие ответов, направленных против одной и той же целевой линии клеток, наблюдается для клеток Jurkat, экспрессирующих SIR, содержащие разные антигенсвязывающие домены, нацеленные на один и тот же антиген (*например,* SIR с антигенсвязывающими доменами, происходящими из разных антител к CD19), даже если указанные SIR содержат одинаковые цепи TCR и линкеры. Наконец, клетки Jurkat, экспрессирующие SIR, нацеленные на разные антигены (*например*, CD19 *или* CD20) демонстрируют разнообразные ответы при воздействии клетками одной и той же целевой линии. Соответственно, могут быть получены разнообразные иммунные ответы против одной целевой клетки при комбинировании SIR с разными цепями TCR, линкерами, антигенсвязывающими доменами и специфичностью для мишени. В **таблице 10A** также обобщены

результаты анализа цитотоксичности Т-клеток на основе Gluc, наблюдаемые при использовании разных SIR при воздействии клетками целевых линий. Символы +/-,+и 2+ и т.п. указывают на степень цитотоксичности, наблюдаемую в анализе цитотоксичности с Gluc после 4-96-часового совместного культивирования целевой линии клеток с SIR-экспрессирующими Т-клетками, по сравнению с контрольными Т-клетками, *т.е.* Т-клетками, не экспрессирующими SIR или экспрессирующими нерелевантный SIR (*например,* SIR, нацеленный на антиген, не экспрессируемый на клетках конкретной целевой линии), при проведении анализа в аналогичных условиях. Сходным образом, аналогично результатам, полученным для клеток Jurkat-NFAT-GFP, Т-клетки, экспрессирующие разные SIR, демонстрируют большое разнообразие в отношении способности вызывать цитотоксичность при воздействии экспрессирующими их целевой антиген клетками в зависимости от их цепей TCR, линкеров, антигенсвязывающих доменов, специфичности в отношении мишени и целевой линии клеток. Аналогичное разнообразие в отношении способности индуцировать продуцирование цитокинов (*например*, IL2, ФНО-α и ИФН-γ) наблюдалось среди Т-клеток, экспрессирующих разные SIR, в зависимости от их цепей TCR, линкеров, антигенсвязывающих доменов, специфичности в отношении мишени и целевой линии клеток при воздействии на них клетками целевой линии в сопоставимых условиях. Однако продуцирование цитокинов SIR-Т-клетками, при воздействии их целевыми клетками, обычно ниже, чем наблюдаемое для сопоставимых CAR-Т-клеток при проведении анализа в аналогичных условиях. Т-клетки, экспрессирующие разные SIR, содержащие один и тот же антигенсвязывающий домен, но разные цепи TCR и линкеры, также демонстрировали различие в пролиферации и экспрессии маркеров истощения при проведении анализа в аналогичных условиях.

[00583] В **таблице 10A** также обобщены результаты для SIR, которые содержат внеклеточные домены цепей TCRα и TCRβ, слитые с внеклеточным, трансмембранным и цитозольным доменами цепей CD3z, содержащие и не содержащие необязательный костимулирующий домен, происходящий из 41BB или CD28. Примером SIR указанного типа на

основе связывающего домена FMC63 является CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 10554). В указанной конструкции фрагмент vL из FMC63 присоединен к цепи TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt (SEQ ID NO: 12402), а фрагмент vH из FMC63 присоединен к цепи hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2 (SEQ ID NO: 12422). Для указанного SIR были получены выраженно положительные результаты в анализе с Jurkat-NFAT-GFP, но он демонстрировал низкую антигенсвязывающую активность по результатам оценки связывания с растворимым слитым белком CD19-Nluc. Ряд других конструкций аналогичного дизайна, но с другими вариантами цепей TCRa и TCRb, представлен последовательностями SEQ ID NO: 10552-10557, и они демонстрировали высокий, однако варьирующий уровень активности в анализе цитотоксичности с Jurkat-NFAT-GFP и Т-клетками. В конструкции SIR CD8SP-FMC63-vL-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-SP-FMC63-vH-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-PAC (SEQ ID NO: 10564) фрагмент vL FMC63 присоединен к цепи TCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2 (SEQ ID NO: 12421), а FMC63 фрагмент vH присоединен к TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt (SEQ ID NO: 12401). Указанная конструкция также демонстрировала выраженно положительные результаты в анализе с Jurkat-NFAT-GFP. Конструкция CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-BBz-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-BBz-opt2-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 10565), которая содержит костимулирующий домен из 41BB, инсертированный в цитоплазматический домен CD3z каждой из двух цепей, также была активна в анализе с Jurkat-NFAT-GFP. Дизайн указанной конструкции, (SEQ ID NO: 10563), аналогичен SEQ ID NO: 10565, однако костимулирующий домен 41BB содержит только одна из ее цепей. Указанная конструкция также была активна в анализе с Jurkat-NFAT-GFP. Наконец, конструкция CD8SP-FMC63-vL-V5-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-hTCRaECDn-CD3zECDTM-28z-opt2-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 10557), которая содержит костимулирующий домен CD28 на одной из цепей, также была активна в анализе с Jurkat-NFAT-GFP.

[00584] Таблица 10A. Обзор анализа с использованием NFAT-GFP (NFAT-контролируемой экспрессии GFP) и анализа

цитотоксичности Т-клеток с пулом разнообразных SIR, нацеленных на разные антигены

Положительные результаты			NFAT-GFP-анализ	Анализ цитотоксичности Т-клеток
Мишень	№ ID КЛОНА	SEQ ID (ДНК)	Линии положительных клеток	Линия положительных клеток
Амилоид	102116-A05	1208	RAJI (+/-), U266 (+/-)	
АФП	012617-N02	11456	HepG2 (+/-)	HepG2 (+)
АФП	020217-B05	1394	HepG2 (+/-)	HepG2 (3+)
АФП	020717-R04	1396	HepG2 (2+)	
АФП	012617-M05	11455	HepG2 (2+)	
АФП	021317-E02	11457	HepG2 (+)	
Alk	051816-Z01	1207	LAN5 (2+)	
Alk	042916-D02	1627	LAN5 (2+)	LAN5 (3+)
Alk	042916-C05	1626	LAN5 (+/-)	
Alk	102616-D06	1206	LAN5 (+)	
B7H4	121516-O07	1387	MCF7 (3+)	
B7H4	121516-N07	1388	MCF7 (3+)	
BCMA	011116-A07	1212	L363 (2+), U266 (4+)	
BCMA	041416-U01	1422	L363 (2+), U266 (2+)	
BCMA	032216-C04	1212	L363 (3+), U266 (3+), RAJI (2+)	L363 (2+), U266 (2+)
BCMA	102116-D01	1634	L363 (2+), U266 (2+)	
BCMA	101416-A05	1213	U266 (+)	
BCMA	030817-A05	1398	L363 (2+), U266 (3+)	
BCMA	030817-C02	1397	L363 (+/-), U266 (+)	
BCMA	030817-B04	1399	L363 (4+), U266 (4+)	
BCMA	031517-S02	11459	L363 (+/-), U266 (+/-)	
BCMA	031517-T06	11460	L363 (+/-), U266 (+/-)	
BCMA	072717-G01	10579	L363 (+/-), U266 (+/-)	U266 (+/-)
CCR4	091616-	1215	L428 (+/-)	

	Z01			
IgFc	020416-B06	2069	RAJI+Ритуксимаб(3+)	RAJI+Ритуксимаб(2+)
IgFc	041916-T04	1854	L428 (+/-)	
IgFc	091616-A01	1219	RAJI+Ритуксимаб (+/-)	
CD23	121416-E04	1814	L1236 (+/-)	
CD23	121416-I04	2029	L1236 (+/-)	
CD19	050515-L05	900	RAJI(2+), NALM6(2+)	RAJI (2+)
CD19	091015-Y08	926	RAJI(2+), NALM6(3+)	RAJI (4+)
CD19	082815-Q08	942	RAJI(2+), NALM6(2+)	
CD19	010616-S06	910	RAJI (+/-)	
CD19	010716-B04	4531	RAJI (4+)	
CD19	081415-D06	992	RAJI(5+), NALM6(3+)	RAJI (3+)
CD19	082815-G07	1620	RAJI(2+), NALM6(2+)	RAJI (+)
CD19	080815-F02	922	RAJI (2+)	RAJI (+/-)
CD19	020116-W03	945	RAJI(+/-),NALM6(+)	
CD19	012216-S02	909	RAJI (+/-)	
CD19	051216-K04	918	RAJI (+)	RAJI (2+)
CD19	051216-E05	911	RAJI (+)	
CD19	051216-G01	912	RAJI (+/-)	
CD19	051716 I08	919	RAJI (4+)	
CD19	052316-F01	936	RAJI (+)	
CD19	050216-S08	913	RAJI (+/-)	
CD19	050216-S08 и 041916-A02	913 и 997	RAJI (2+)	
CD19	050216-S08 и 041916-B03	913 и 997	RAJI (3+)	
CD19	050216-T02	913	RAJI (+/-)	
CD19	052616-X07	916	RAJI (+/-)	
CD19	053116-G03	938	RAJI (+/-)	
CD19	060816-	914	RAJI (+)	

	J02			
CD19	053116-E04	955	RAJI (+/-)	
CD19	031516-K07	996	RAJI (+/-)	
CD19	060816-K08	937	RAJI (+/-)	
CD19	031516-J07	939	RAJI (+)	MV411 (+/-)
CD19	041416-L02	1410	RAJI (+)	
CD19	041916-A02	997	RAJI (+/-)	
CD19	041916-B03	997	RAJI (+/-)	
CD19	121515-Z08	1835	RAJI (+)	
CD19	021816-O05	991	RAJI(+/-),NALM6(+)	
CD19	062416-Z07	915	RAJI (2+)	
CD19	061616-A01	917	RAJI (+/-)	
CD19	063016-B03	931	RAJI (2+)	
CD19	010616-C01	1200	RAJI(3+), NALM6(3+)	
CD19	032216-Q05	1410	RAJI (+/-)	
CD19	032416-M07	4741	L428 (+/-)	
CD19	032216-N01	992	RAJI (+/-)	
CD19	102416-W03	10487	RAJI(+), NALM6(+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	102416-Q06		RAJI(+), NALM6(+)	RAJI (4+), NALM6 (2+)
CD19	102416-R03		NALM6 (+/-)	RAJI (+)
CD19	102416-S04		NALM6 (+/-)	
CD19	102416-P06		NALM6 (+/-)	NALM6 (2+)
CD19	120616-C01		RAJI(+), NALM6 (2+)	
CD19	120616-D01		RAJI(+), NALM6 (2+)	
CD19	101415-M05	901	RAJI(2+), NALM6(2+)	RAJI (2+)
CD19	100515-E03	902	RAJI(4+), NALM6(3+)	RAJI (+), NALM6 (3+)
CD19	110916-M04	10479	RAJI(4+), NALM6(3+)	RAJI (4+), NALM6 93+)
CD19	120916-R01	10487	RAJI(+), NALM6 (+)	
CD19	120716-Q04		RAJI(2+), NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)

CD19	110916-P02	10481	NALM6(+/-)	NALM6 (+)
CD19	110916-N08	10480	RAJI(2+), NALM6(3+)	
CD19	072516-B05	1201	RAJI(+/-)	RAJI, NALM6 (+/-)
CD19	101216-H03	10474	RAJI(2+), NALM6(2+)	RAJI (4+), NALM6 (2+)
CD19	123016-S04		RAJI (+/-)	
CD19	091216-K03		RAJI (+/-)	
CD19	010417-H01	10508	RAJI(2+), NALM6 (2+)	NALM6 (+)
CD19	123016-R02		RAJI (+/-)	
CD19	012317-N03		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	112116-R08	10482	RAJI(3+), NALM6 (+)	
CD19	112116-T08	10484	RAJI(+), NALM6(+/-)	
CD19	121516-U07	10488	RAJI(+), NALM6 (+)	
CD19	121516-J07	10491	RAJI(+), NALM6 (2+)	
CD19	121516-V07	10489	RAJI(+/-),NALM6 (+/-)	
CD19	121516-W05	10490	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	012417-H04		RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	010717-B06	10572	RAJI (3+), NALM6 (3+)	RAJI (+), NALM6 (2+)
CD19	010717-A06	10571	RAJI, NALM6	
CD19	020617-E01	10511	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	020617-F01	10512	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	040617-A09	10476	RAJI (5+), NALM6 (3+)	RAJI (+)
CD19	040617-B09	10477	RAJI (4+), NALM6 (3+)	
CD19	040617-C09	10478	RAJI (5+), NALM6 (4+)	RAJI (+)
CD19	041117-M04	10552	RAJI (4+), NALM6 (2+)	
CD19	041117-N06	10553	RAJI (4+), NALM6 (2+)	
CD19	042117-A05	10554	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	042117-B01	10555	RAJI (4+), NALM6 (3+)	
CD19	042117-D01	10556	RAJI (2+), NALM6 (+)	

CD19	042517-X04	10557	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	051017-M04		NALM6 (+/-), Bv173 (+/-)	NALM6 (+)
CD19	051217-S02	10564	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD19	053117-A01	10565	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD19	053117-B01		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	053117-F01	10566	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	053117-G01	10567	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	062017-I03	10570	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	050517-D07	10562	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19	050517-E07	10563	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	010616-A01	1196	RAJI (2+)	
CD19	010616-B01	1197	RAJI (3+)	
CD19	071715-C06	1110	RAJI (+/-)	
CD19	082815-F06	1623	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (2+)
CD19	060816-I02	1111	RAJI (+/-)	
CD19	121515-Y06	1838	RAJI (+/-)	
CD19	041316-H02	1168	RAJI (+/-)	
CD19	070215-M03	1021	RAJI (3+), NALM6 (2+)	RAJI (3+)
CD19	121515-X07	1018	RAJI (+)	RAJI (+)
CD19	051216-D08	1022	RAJI (+)	
CD19	051216-F03	1023	RAJI (+)	
CD19	052316-D03	1017	RAJI (+)	
CD19	052316-J03	1024	RAJI (+)	
CD19	060816-H05	1025	RAJI (+)	
CD19	082815-E05	1622	RAJI (4+)	RAJI (+)
CD19	092515-Y08	1098	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19	020216-B07	1026	RAJI (+)	RAJI (2+)
CD19	041816-F02	1037	RAJI (+)	
CD19	040716-B04	1028	RAJI (+/-)	

CD19 и CD20	010417-G08	10507	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (+), NALM6 (2+)
CD19 и CD20	030217-D02	10520	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19 и CD30	041216 C02	1029	L428 (+/-)	
CD19 и CD33	010417-B04	10503	RAJI (+), NALM6 (+), HL60 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (2+), HL60 (4+)
CD19 и CD33	030217-E05	10516	RAJI (+)	
CD19 и CD33	030217-H02	10522	RAJI (2+), NALM6 (+)	HL60 (3+)
CD19 и CD38	030217-G04	10521	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19 и CD79	040716-I04	1030	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-)	
CD19 и CD123	041216 G04	1032	RAJI (+/-)	
CD19 и CD123	030217-I05	10523	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), L428 (+/-)	
CD19 и Lym1	030217-J05	10517	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD19 и Lym2	030217-K05	10518	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD19 и CLL1	040716-F05	1035	RAJI (+/-)	
CD19 и CLL1	040716-G02	1036	RAJI (+/-)	
CD19 и Mpl	063016-E01	1138	RAJI (2+), HEL (+/-)	
CD19 и Mpl	010417-E08	10505	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	
CD19 и BCMA	010417-F05	10506	RAJI (2+), NALM6 (2+)	RAJI (+/-), NALM6 (+), L363 (2+), U266 (2+)
CD19 и CS1	010417-C03	10504	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19 и CS1	030217-A05	10519	RAJI (+), NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+/-)	
CD19	010417-H05	11472	RAJI (2+), NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	010417-L03	11708	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)
CD19	010417-F05	10506	RAJI (+), NALM6 (+)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD19	010417-G06		RAJI (+)	NALM6 (+)
CD19	011317-A06	11708	RAJI (2+), NALM6 (2+)	

CD19	010417-I04	11589	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	011317-B06	11710	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD19	012417-H04	11474	RAJI (2+), NALM6 (+)	NALM6 (+)
CD19	022817-L08	11240	RAJI (3+), NALM6 (2+)	RAJI (3+), NALM6 (3+)
CD19	012417-I04	11475	RAJI (+/-)	NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+/-)
CD19	012617-O05	11477	RAJI (+/-)	NALM6 (+), L363 (+), U266 (+)
CD19	020717-P08	10514	RAJI (+)	
CD19	020817-U02	11476	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	030817-B07	10815	RAJI (5+), NALM6 (4+)	
CD19	030817-V07	11245	RAJI (6+), NALM6 (5+)	
CD19	070517-G02	10573	RAJI (+), NALM6 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD19	070517-H02	11479	RAJI (2+), NALM6 (+)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD19	022817-K08	11244	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	022817-J01	11478	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	081017-H01	11526	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD19	071417-G01	10524	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19	071417-O08	10529	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19 и CD20	071417-H01	10525	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD19 и CD22	071417-I05	10526	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD19 и CD22	071417-Q05	10530	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19 и CD22	080217-L08	10538	RAJI (2+), NALM6 (+), Bv173 (+)	NALM6 (+)
CD19	110217-A03	10492	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-B04	10493	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-C03	10494	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	110217-D01	10495	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	
CD19	020617-F01		RAJI (4+), NALM6 (3+)	

CD19	092517-F01	11544	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD19	101817-A01	10880	RAJI (4+), NALM6 (3+)	
CD20	100615-D05	1221	RAJI (3+), NALM6 (3+)	RAJI (5+)
CD20	051716-E02	1113	RAJI (+/-)	RAJI (2+)
CD20	041216-A04	1431	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD20	090116-B02	1642	RAJI (2+)	RAJI (2+)
CD20	083116-B04	1856	RAJI (2+)	RAJI (2+)
CD20	102016-D04	1857	NALM6 (+/-)	NALM6 (3+)
CD20	110116-B05	2072	NALM6 (+/-)	RAJI (+/-), NALM6 (+)
CD20	012417-J04	11486	RAJI (+)	NALM6 (2+)
CD20	012417-K04	11487	RAJI (+)	RAJI (+), NALM6 (+/-)
CD20	012517-Q12	11490	RAJI (+)	RAJI (3+), NALM6 (2+)
CD20	022817-T04	11255	RAJI (3+), NALM6 (2+)	
CD20	030817-F07	10826	RAJI (+/-)	
CD20	030817-W07	11252	RAJI (+/-)	
CD20	030817-X05	11250	RAJI (+/-)	
CD20	030817-E07	10824	U266 (+/-)	
CD20	031417-L06	11253	RAJI (+/-)	
CD20	031417-N06	10823	RAJI (4+), NALM6 (+)	
CD20	031417-O06		RAJI (4+), NALM6 (+/-)	
CD20	030917-Z01	11256	RAJI (2+), NALM6 (+/-)	
CD20	031517-W03	11488	RAJI (+/-)	
CD20	041417-B06	10855	RAJI (+/-)	
CD20	012617-S04	11484	RAJI (3+), NALM6 (+/-)	RAJI (+), NALM6 (4+)
CD22 и CD22	080217-N07	10533	RAJI (3+), NALM6 (2+), Bv173 (+)	
CD22, CD20 и CD19	071417-S05	10531	RAJI (+), NALM6 (+)	
CD22	102715-E07	1225	RAJI (+)	
CD22	050516-	1224	RAJI (+/-)	

	V06			
CD22	041216-C05	1433	RAJI (+/-), NALM6 (+/-)	NALM6 (+)
CD22	091216-A03	1643	RAJI (+)	
CD22	081516-I03	1859	RAJI (+/-)	
CD22	012517-E12	11545	RAJI (+), NALM6 (+/-)	RAJI (2+), NALM6 (2+)
CD22	031417-A06	11311	RAJI (6+), NALM6 (5+)	
CD22	040417-R02	11284	RAJI (3+), NALM6 (+)	
CD22	040417-W08	10856	RAJI (2+)	
CD22	040417-V03	10854	RAJI (+/-)	
CD22	041117-S01	11285	RAJI (+/-)	
CD22	041917-L04	11520	RAJI (+/-)	
CD22	042517-B02	11288	RAJI (+), NALM6 (+/-)	
CD22	042517-A03	10858	RAJI (+)	
CD22	062717-O02	11519	RAJI (+/-)	
CD22	062717-P06	11521	RAJI (+/-)	
CD22	062717-Q04	11522	RAJI (+)	
CD22 и CD19	071417-T06	10532	RAJI (2+), NALM6 (+)	
CD30	010716-K01 или 063016-K02 ?	1227	Jurkat (+), L428 (+), L540 (+), L1236 (+)	L363 (+), U266 (+), Jurkat (+/-)
CD30	083116-D03	1861	L428 (+/-)	
CD33	052416-K05	1229	HL60 (2+), MOLM13 (+/-)	MOLM13 (5+)
CD33	041216-G06	1440	RAJI (+/-), HL60 (+), THP1 (+/-), KG1 (+/-)	
CD33	032216-W04	1230	HL60 (+), MOLM13 (3+)	
CD33	090116-F02	1649	HL60 (+/-)	HL60 (+)
CD33	083116-E02	1864	HL60 (+/-)	HL60 (3+)
CD33	012517-I12	11491	HL60 (+/-)	HL60 (3+)
CD33	022217-X03	11493	U266 (+/-)	
CD33	060717-T02	10829	HL60 (2+)	

CD38 и BCMA	062717-U01		U266 (+/-)	
CD70	051116-C05	4774	THP1 (+/-)	
CD79b	041216-H05	1130	RAJI (+)	RAJI (4+), L363 (4+)
CD79b	090116-G02	1654	RAJI (+)	
CD79b	110116-G04	2084	RAJI (+/-)	RAJI (+/-)
CD123	111215-J02	4588	MOLM13 (+), Bv173 (+)	
CD123	111215-K06	1257	Bv173 (+), THP1 (+),	
CD123	100615-A02	1235	MOLM13 (+), Bv173 (+), THP1 (+), KG1 (2+)	
CD123 и IgFc	012116-C05	4589	RAJI (2+), MOLM13 (2+), Bv173 (+)	
CD123	041416-K04	1445	RAJI (+/-), L428 (+), Bv173 (+/-)	L428 (2+)
CD123	041416-V03	1467	L428 (+)	Bv173 (5+)
CD123	090116-I01	1655	L428 (+/-)	
CD123	121516-I05	1382	L428 (7+)	
CD123	011317-H01	11697	L428 (4+)	
CD123	012517-F12	11465	L428 (3+)	
CD123	012517-G12	11462	L428 (+/-)	
CD123	012517-H12	11467	L428 (3+)	
CD123	012517-J12	11468	L428 (2+)	
CD123	012517-K12	11469	L428 (3+)	
CD123	012517-L12	11470	L428 (4+)	
CD123	012517-M12	11471	L428 (+)	
CD123	012517-C12	11461	L428 (3+)	
CD123	051617-A03	10797	L428 (6+)	L428 (+/-)
CD123	051617-C07	10801	L428 (4+)	L428 (+)
CD123 и IgFc	041916-R03	1133	L428 (+/-), RAJI (+)	
CD138	041416-I03	1446	RAJI (+/-), U266 (+/-)	L363 (5+), RAJI (+)
CD138	100815-A05	1236	L363 (5+), U266 (5+)	L363 (4+), U266 (4+)

CD138	083116-F05	1871	U266 (+/-)	L363 (+/-)
CD138	090116-H02	1656	L363 (+), U266 (+)	L363 (+), U266 (+)
CD138	030316-G03	1169	L363 (+/-), U266 (+/-)	L363 (+), U266 (+)
CD138	110116-H02	2086	L363 (+/-), U266 (+)	L363 (+/-), U266 (+)
CD179b	063016-Y06	1237	RAJI (+/-), U266 (+/-)	MOLM13 (+)
CD200R	111116-B07	1393	HEL (2+)	HEL (4+)
CD276	050516-Q06	1238	MCF7 (2+)	
CD276	042816-C03	1658	U87-MG (+/-)	
CDH6	062816-U01	1242	SKOV3 (5+)	
CDH6	063016-T05	1241	SKOV3 (3+), MCF7 (+)	
CDH17	062816-X02	1243	LoVo (+)	
CDH19	092916-A05	1383	SKMEL31 (3+), SKMEL37 (2+)	MEL624 (+)
CDH19	101216-B04	1244	MEL624 (+), SKMEL31 (+), SKMEL37 (+)	
CGHb	090116-H03	1248	PC3 (+/-)	
CGHb	091616-U01	1668	HCT116 (+/-), H460 (+/-)	
CLD18A2 (CLDN18A.2)	082317-G04	11529	L428 (+/-)	
CLEC5A	042816-E05	1666	Kasumi (+/-)	HL60 (4+)
CLL1	041816-A03	5000	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-),	
CLL1	041816-C01	1460	RAJI (+/-), U266 (+/-), L363 (+/-)	
CLL1	092216-G01	1669	HL60 (+/-)	L363 (+), U266 (+)
CS1	060616-K04	1141	L363 (2+)	L363 (5+), U266 (4+)
CS1	041416-P02	1464	U266 (+/-), L363 (+/-)	
CS1	090116-L01	1674	U266 (+/-), L363 (+)	
CS1	092916-E07	1253	U266 (3+), L363 (3+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	091216-L03	1673	U266 (+), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (+/-)

CS1	110116-L01	2104	U266 (+), L363 (+)	L363 (+), U266 (5+)
CS1	012517-A12	11503	U266 (+/-), L363 (+)	L363 (2+), U266 (2+)
CS1	011217-E04		RAJI (+), NALM6 (+/-), L363 (+/-), U266 (+)	L363 (+), U266 (+)
CS1	012517-P12	11508	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (3+), U266 (3+)
CS1	012517-B12	11504	U266 (2+), L363 (+)	L363 (+), U266 (2+)
CS1	012517-N12	11506	U266 (2+), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	012517-O12	11507	U266 (+), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	012517-D12	11505	U266 (+), L363 (+)	L363 (+), U266 (2+)
CS1	020217-Y07	11272	U266 (3+), L363 (3+)	L363 (+/-), U266 (+/-)
CS1	022817-N08	11270	U266 (+/-), L363 (+/-)	
CS1	092916-E07	1253	RAJI (3+), NALM6 (+/-)	
CS1	022817-O05	11271	U266 (4+), L363 (5+)	
CS1	042117-C01	11273	U266 (4+), L363 (4+)	
CS1-CD19	010417-X02	10500	RAJI, NALM6, L363, U266	
CS1-CD19	010417-Z03	10502	RAJI, NALM6, L363, U266	RAJI (+/-), NALM6 (+), L363 (2+), U266 (2+)
CS1-CD19	010417-V07	10498	RAJI (+), NALM6 (+), L363 (+), U266 (+)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), L363 (2+), U266 (2+)
CSF2RA	051016-A08	1675	THP1 (+)	
CSF2RA	051816-C01	1256	THP1 (4+)	
CSF2RA	050216-B02	1676	MOLM13 (+), THP1 (+)	MV411 (4+), MOLM13 (5+), THP1 (5+)
CXCR4 и CD4	111915-U05	1142	MOLM13 (+/-), Bv173 (+/-), THP1 (+/-), KG1 (2+)	
CXCR4 и CD123	111815-E04	1170	U266 (2+), Bv173 (2+)	
DLL3	071516-N04	1263	LAN5 (+/-)	

рЭФР	012216-Z07	1172	LoVo (+), A431 (2+), SKOV3 (2+), LS174T (+/-)	
рЭФР и CD123	102915-J02	1174	LoVo (+), A431 (2+), SKOV3 (2+)	
рЭФР и КЭА	102915-B02	1175	LoVo (+), A431 (+/-)	
рЭФР и КЭА	102915-A02	4598	LoVo (+/-), A431 (+/-)	
рЭФР и КЭА	102915-D03	4599	HeLa (+)	
рЭФР и Her2	102915-K03	1176	LoVo (+/-), OVCAR3 (+/-), HeLa (+/-)	
рЭФР и Her2	102915-F01	1177	LoVo (+/-), A431 (+/-), SKOV3 (+)	
рЭФР и Her2	102915-L03	1178	LoVo (+), A431 (+), A549 (2+), HeLa (3+), OVCAR3 (+), SKOV3 (+)	
рЭФР и Мезотелин	102915-G07	1179	A431 (2+), SKOV3 (2+)	
EGFRviii	100615-C06	1269	LoVo (+/-), HeLa (+/-)	
EpCAM1	121815-B07	1271	A549 (2+), Hela (3+), PC3 (2+), LNCAP (3+), SKOV3 (+)	LNCAP (+/-), PC3 (+), SKOV3 (+/-)
EpCAM1	121815-C05	1272	A549 (2+), Hela (3+), PC3 (2+), LNCAP (3+), SKOV3 (+)	PC3 (+/-), SKOV3 (+/-)
Фолатный рецептор 1	102915-P07	1276	LoVo (4+), A431 (2+), A549 (+), OVCAR3 (5+), SKOV3 (5+)	LNCAP (4+), PC3 (5+), SKOV3 (5+)
Фолатный рецептор 1	111516-M03	1693	SKOV3 (+), LoVo (+/-)	
Фолатный рецептор бета	121516-H04	1384	RAJI (+/-)	
FSHR	090116-E05	1277	SKOV3, H460	
GCC	121416-C06	2245	CACO2 (+/-)	
GCC	121416-F01	1816	CACO2 (+/-)	
GCC	011817-B07	1389	CACO2 (+/-)	
GAD	021716-H06	1137	RAJI (3+)	
GD2	011416-E08	1279	SKMEL31 (5+)	

GD2	111615-W05	1278	SKMEL31 (4+)	
GD2	041816-E01	1489	SKMEL31 (+)	
GFRa	062816-W05	1282	TT (+/-)	
Фукозил-GM1	101216-Y07	1283	H460 (+/-), HCT116 (+/-)	
GPRC5D	100616-C03	1285	U266 (+)	
GPRC5D	021517-I01	11511	L363 (+/-)	
GPRC5D	031517-Q04	11512	L363 (+/-)	
GPRC5D	060717-L04	10848	L363 (2+), U266 (+)	
HER2	050516-W01	1294	MCF7 (+/-)	
HER2	042816-I05	1714	MCF7 (+), SKBR3 (+)	
Her3 и Her2	111815-B05	1181	LoVo (+), OVCAR3 (+)	
Her3	040716-B03	1717	MCF7 (+/-), SKBR3 (+), A431 (+)	
Her3 и Her2	040716-H06	1182	MCF7 (+), SKBR3 (+)	
ВИЧ-1-(гликопротеин оболочки)	091616-Y01	1297	HL2-3 (+/-)	
ВИЧ-1-(гликопротеин оболочки)	091616-X01	1300	TF228.1.1.6 (+), HL2-3 (+/-)	
ВИЧ-1-(гликопротеин оболочки)	101216-B05	1298	TF228.1.1.6 (+)	HL2-3 (2+)
ВИЧ-1-(гликопротеин оболочки)	121416-H05	1625	HL2-3 (+/-), TF228.1.1.6 (+/-)	HL2-3 (4+), TF228.1.1.6 (+/-)
ВИЧ-1-(гликопротеин оболочки)	121416-D03	2055	HL2-3 (+/-), TF228.1.1.6 (+)	
HLA-A2	060717-M01	10849	U266 (3+), Bv173 (3+)	
IL11Ra	050516-R06	1304	K562 (+)	Bv173 (2+)
IL6R	010416-L04	1166	RAJI (5+), U266 (2+), THP1 (4+)	
IL13Ra	050516-T06	1307	U87MG (+/-)	
IL13Ra	042916-B04	1728	U87MG	
LAMP1	101216-X03	1309	U266 (+), L363 (+/-)	
Igk-(легкая цепь)	071417-W08	11523	U266 (+/-)	U266 (+/-)
LHR	091616-	1950	LNCAP (+/-)	

	T05			
L1CAM	010716-G03	1312	LoVo (+), A549 (+), SKOV3 (3+)	LNCAP (+/-), PC3 (+/-), SKOV3 (+/-)
L1CAM	080316-T02	1136	SKOV3 (+), MCF7 (+)	
L1CAM	091216-H07	1734	SKOV3 (3+)	
Lym1	021216-H02	1314	RAJI (3+)	RAJI (5+)
Lym1	041416-M03	1165	RAJI (5+)	
Lym1	090116-J01	1736	RAJI (3+), NALM6 (+)	RAJI (+)
Lym1	110116-J04	2166	RAJI (2+), NALM6 (2+)	RAJI (4+), NALM6 (3+)
Lym2	100615-B07	1315	RAJI (+), U266 (+)	RAJI (4+)
Lym2	041416-N03	1525	RAJI (+/-)	
Lym2	032216-Y07	1315	RAJI (+)	
Lym2	090116-K02	1737	RAJI (2+), NALM6 (2+)	
Lym2	083016-B06	1952	RAJI (+)	RAJI (3+)
cMET-CD19	011917-S05		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
cMET-CD19	011917-T05		RAJI (+), NALM6 (+/-)	
cMET-CD20	011917-U05		RAJI (+/-), U266 (+/-)	
MPL-TPO-R	040315-U02	1112	HEL (3+), RAJI-MPL (2+)	
MPL-TPO-R	040716-A07	1746	HEL (4+)	
MPL-TPO-R	042116-G01	4862	HEL (+/-)	HEL (4+)
MPL-TPO-R	091316-A01	1747	HEL (+/-)	
MPL-TPO-R	092216-B03	1744	HEL (+)	
MPL-TPO-R	101817-B02	10878	HEL (+)	
MPL-TPO-R	101817-C03	10879	HEL (3+)	
MPL-TPO-R	080317-G07	11302	HEL (4+)	HEL (+/-)
MPL-TPO-R	092517-H02	11543	HEL(+)	
MPL и CD19	010417-U02	10497	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+/-)	RAJI (+/-), NALM6 (+/-), HEL (3+)
MPL и CD19	010417-Y05	10501	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	RAJI (+), NALM6 (2+), HEL (2+)

MPL и CD19	010417-W08	10499	RAJI (+), NALM6 (+), HEL (+)	
NYBR1	112916-C01	1334	U266 (+/-), L363 (+)	L363 (+/-), U266 (2+)
NY-ESO1/MHC I	040416-D01	4877	SKMEL37 (+)	MEL624 (2+)
NY-ESO1/MHC I	101817-E05	10869	U266(+/-)	
PDL1	101916-N07	1339	L428 (+)	
PDL1	100516-N03	1762	L428 (+/-)	
PTK7	071217-D03	10574	HepG2 (+/-)	
ROR1	100615-E04	1348	Jeko1 (+), Jurkat (2+), U266 (+)	
TCRgd	022817-U05	1359	Клетки Jurkat - TCRgd-SIR	
TERT/MHC I	050316-A01	4902	LNCAP (+/-)	MEL624 (2+), HeLa (3+)
Тканевый фактор 1	021317-F07	11516	LoVo (+/-)	
TGF-Бета-R2	063016-Z04	1362	MT-4 (+/-)	
Tim1	112916-A01	1363	SKOV3 (+)	SKOV3 (2+)
TnAg	080816-H06	2003	L428 (+/-)	Peer1 (3+), Jurkat (3+)
TROP2	062816-S01	1367	PC3 (4+)	
TSHR	080816-G03	2010	TT (+/-)	TT (+/-)
TSLRP	010716-H05	1373	KG1 (+), MOLM13 (2+)	
TSLRP	032216-D08	1373	RAJI (+/-)	
TSLRP	091216-C03	1797	Jurkat (+/-)	
WT1/MHC I	111815-C04	4710	U266 (+), Bv173 (+), BC1 (+)	L363 (5+), U266 (5+)
WT1/MHC I	041816-Z02	1116	U266 (+/-), L363 (+/-)	
WT1/MHC I	091216-I03	1804	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
WT1/MHC I	091216-J03	1805	U266 (+/-), L363 (+/-)	L363 (+/-), U266 (+/-)
ALK	080816-F04	1841		LAN5 (3+)
EGFRVIII	090616-D03	1902		HeLa-EGFRVIII (+)
GD2	091216-F08	1903		SKMEL31 (2+)

TCRB2	090716-A07	1121		Jurkat-PSCA-M05 (+)
TCRB2	090216-Y02	1125		Jurkat-PSCA-M05 (+)
CD123	110116-I08	2085		Bv173 (2+)
CGH	091616-R03	1735		MCF7 (2+)
CD138	021916-R04	1139		
LAMP1	092916-E05	10086		L363 (4+), U266 (4+)
CD5	083016-F02	1852		CEM (+)
CD19	040416-C01	1096		NALM6 (+)
CD19	112116-W08	10486		NALM6 (+)
CD19	112116-U08	10485		NALM6
CD22	092216-C04	1645		RAJI (+), NALM6 (2+)
CS1	102016-K01	1646		L363 (3+), U266 (+/-)
MPL	102016-C06	1960		HEL (2+)
NKG2D	110716-B07	1333		RS411 (+)
CLEC5A	050516-S06	1247		Kasumi (2+)
CD33	102016-E04	1865		HL60 (2+)
CD33	110116-C01	2080		HL60 (4+)
CLL1	102016-H04	1885		HL60 (3+)
CLL1	102016-F05	1884		HL60 (+)
CLL1	012317-F02	11499		HL60 (3+)
CLL1	012317-G05	11500		HL60 (2+)
CLL1	012317-H02	11501		HL60 (3+)
CD324	071516-F03	1240		MCF7 (3+)
CD324	071516-L04	1239		MDAMB231 (5+)
SSEA	112916-B03	1353		
рЭФР	062916-G04	1880		HeLa (3+)
GD3	042816-A04	1697		MEL624(+)
gp100/MHC I	031516-B03	4828		MEL624(2+)

Тирозиназа/MHC I	032816 B03	4915		MEL624(2+)
Muc1	050316-B01	4870		MDAMB231 (3+)
Muc1	021616-B05	1751		MDAMB231 (5+)
MART1	021216-N03	1739		MEL624(+)
hTERT	021216-L07	1784		HeLa (2+)
TCRB12	072816-L06	1128		Jurkat-PSCA-M05 (2+)
TCRB13	072816-K06	1129		Jurkat-PSCA-M05 (2+)
TCRB1	030816-B07	1779		Jurkat (5+)
TCRB1	030816-D04	1778		
CD123 и MPL	022516-M08	4591		HEL (4+), Bv173 (4+)
Ig Fc	020416-A08	1186		RAJI+Ритуксимаб (4+)
CXCR4 и CD19	101415-V01	1171		THP1 (4+)
CD33	090116-C02	1650		HL60 (5+)
CD33	083116-C06	1865		HL60 (2+)
WT1/MHC I	012816-G01	4709		L363 (+/-), U266 (+/-)
Лиганд NKG2D	042916-A06	1755		MV411 (3+)
FLT3	050316-C01	1273		MV411 (3+), RS411 (4+)
CD19	031516-K04	940		MV411 (+)
TSHR	042916-E03	1795		Peer1 (+), Jurkat (2+)
TnAg	050216-A04	1788		Peer1 (+), Jurkat (+)
CD38 и BCMA	080817-B09	10576		L363 (3+), U266 (3+)
LAMP1	050216-F05	1732		THP1 (4+)
CLL1	021216-I03	1250		THP1 (+), HL60 (2+)
CLL1	012616-A05	4790		HL60 (3+)
CS1	012716-A02	1254		L363 (4+), U266 (4+)
CD19	021916-Q03	1038		
CD19	082815-	4503		RAJI (2+)

	P08			
Lym1	012716-B01	1185		Kasumi (5+)
CD19	100815-B04	951		RAJI (2+)
CD19	080815-B06	953		RAJI (+)
CD19	080815-F02	922		
CD19	031616-B05	1019		RAJI (4+)
CD19	031616-C05	1020		RAJI (2+)
CD19	021816-N02	1016		RAJI (2+)
CD19	020416-A02	1056		RAJI (+)
CD19	022216-A04	920		RAJI (2+)
CD19	031416-A18	998		RAJI (2+)

[00585] Чтобы продемонстрировать возможность получения пула разнообразных SIR, содержащих один и тот же антигенсвязывающий домен, сравнивали способность клеток Jurkat-NFAT-GFP, стабильно экспрессирующих SIR, содержащие антигенсвязывающий домен на основе FMC63, но разные цепи TCR и линкеры, 1) связываться слитый белок CD19-GGSG-NLuc-AcV5 (*т.е.* анализ на связывание антигена); 2) индуцировать экспрессию GFP при 18-часовом совместном культивировании с клетками RAJI (*т.е.* анализ клеточной сигнализации; 3) индуцировать продуцирование IL2 при 18-часовом совместном культивировании с клетками RAJI (*т.е.* анализ продуцирования цитокинов); 4) способность к окрашиванию АФЦ-конъюгированным белком L (*т.е.* показатель экспрессии на поверхности клеток). Результаты обобщены в **таблице 10B и** демонстрируют значительное разнообразие среди SIR, содержащих один и тот же антигенсвязывающий домен, в вышеперечисленных анализах. При использовании конструкции SEQ ID NO: 992, которая содержит цепи TCRα и TCRβ, кодируемые последовательностями нуклеотидов дикого типа, наблюдался самый низкий уровень связывания CD19-GGSG-NLuc, индукции GFP и окрашивания белком L. Для сравнения в анализы продуцирования IL2 и окрашивания белком L включали клетки Jurkat-NFAT-GFP, стабильно экспрессирующие CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBzT2A-PAC (SEQ ID NO: 4501). Примечательно, что при использовании CAR наблюдалось заметно

более высокое продуцирование IL2 (1159 пг/мл) и окрашивание белком L (61%) по сравнению со всеми SIR.

[00586] Таблица - 10B: Разнообразие SIR, нацеленных на CD19 и содержащих связывающий домен FMC63

SEQ ID	Название	CD19-GGSG-NLuc (RLU)	NFAT-GFP (%)	IL2 (пг/мл)	Белок-L-АФЦ (%)
1200	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	6844	8,85	0	5
922	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC	768	0		0
4741	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC	1317	5,24	0	16
	CD8SP-FMC63-vL-[TCRb-S57C]-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-GSG-[TCRa-T48C]-opt-F-F2A-PAC	6297	6,1	0	4
	CD8SP-FMC63-vL-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[TCRa-T48C]-opt-F-F2A-PAC	6750	6,3		0
10479	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[GSG-hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC	20532	18,8	0	20
10487	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRα-SD]-F-F2A-PAC	2663	3,62		0
	CD8SP-FMC63-vL-GSG-[TCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-GSG-[TCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC	10814	11,8		0
10481	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	2175	1,73		0
10480	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC	10838	13,5	0	10
10482	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC	7570	4,62		0
10483	CD8SP-FMC63-vL-Myc2-[hTCRb-R18A22]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC	4475	1,78		0
10485	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-R18]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc4-[hTCRa-SD]-F-F2A-PAC	3912	0,96		0
10488	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-RC]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	12562	13,2	0	24
10489	CD8SP-FMC63-vL-hTCRb-RC-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	43741	19,6	0	23
10490	CD8SP-FMC63-vL-GSG-hTCRb-RAC-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	17183	13,9	56	14

10511	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	9765	5,44		0
10512	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC	21275	21,1	0	3
10476	CD8SP-FMC63-vL-PG4SP-v2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-PG4SP-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	53730	24,1	0	3
10477	CD8SP-FMC63-vL-E-Coil-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-K-coil-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	35748	15,8	0	4
10478	CD8SP-FMC63-vL-EAAAK-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-EAAAK-v2-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	68459	18,8	0	4
10554	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-KAC-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-CSDVP-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC	9008	21,2	0	2
10555	CD8SP-FMC63-vL-TCRb-S57C-ECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRa-T48C-ECDn-CD3zECDTMCP-opt2-F-F2A-PAC	6564	25,6	114	3
10556	CD8SP-FMC63-vL-TCRbECD-Bam-CD3zECDTMCP-opt-F-P2A-SP-FMC63-vH-hTCRaECDn-CD3zECDTMCP-opt2-FF2A-PAC	4298	20,2	0	3
10492	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-E15C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-S15C]	2040	2,48	0	8
10493	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-D59C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]	3372	1,35	0	9
10494	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S77C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-T45C]	2174	0,9	0	7
10495	CD8SP-hu-FMC65-1-vL-[hTCRb-S17C]-F-P2A-SP-hu-FMC65-1-vH-[hTCRa-Y10C]	2628	1,99		0

[00587] Разнообразие SIR, нацеленных на один антиген, но содержащих разные антигенсвязывающие домены. Для получения еще большего разнообразия SIR, направленных против конкретной мишени, несколько SIR, нацеленных на CD19, получали путем использования антигенсвязывающих доменов, происходящих из разных антител. Указанные SIR также различались цепями TCR, линкерами и форматом антигенсвязывающих доменов. Также получали соответствующие CAR (*т.е.* CAR, содержащие тот же антигенсвязывающий домен, что и присутствующий в SIR). Разными SIR и CAR стабильно трансдуцировали клетки Jurkat-NFAT-GFP, и сравнивали способность полученных клеток связываться с CD19-GGSG-NLuc-AcV5 и активировать NFAT-сигнализацию при совместном

культивировании в течение ночи с клетками RAJI. В **таблице** 9C продемонстрировано значительное разнообразие разных SIR и CAR, содержащих разные связывающие антиген CD19 домены, в отношении способности связываться с CD19 и активировать NFAT-сигнализацию при воздействии целевыми клетками. SIR на основе антитела Bu12 CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (SEQ ID NO: 1038), который содержит последовательности нуклеотидов дикого типа цепей TCRα и TCRβ, демонстрировал очень незначительное связывание CD19 и самую низкую NFAT-сигнализацию. У разных SIR наблюдалось также значительное различие способности связывать CD19 и активировать NFAT-сигнализацию; указанные два показателя не коррелировали прямо при сравнении SIR, содержащих разные антигенсвязывающие домены. Соответственно, SIR, представленный в SEQ ID NO: 11240, демонстрировал почти в 10 раз большее связывание CD19-NLuc-AcV5 по сравнению с SIR, представленными в SEQ ID NO: 10815 и 11245, но низкую NFAT-сигнализацию. Указанные результаты демонстрируют возможность получения иммунных эффекторных клеток, экспрессирующих пул SIR с разнообразными свойствами для получения разнообразного адоптивного иммунного ответа. Иммунные эффекторные клетки, экспрессирующие указанные SIR, могут быть скомбинированы с иммунными клетками, экспрессирующими CAR и другие химерные иммунные рецепторы, с получением еще большего разнообразия иммунного ответа.

[00588] Таблица-10C: Разнообразие SIR и CAR, нацеленных на CD19 и содержащих разные антигенсвязывающие домены

SEQ ID	Название	CD19-GGSG-NLuc (RLU)	NFAT-GFP (%)
4503	CD8SP-CD19Bu12(vL-vH)-MYC-BBz-PAC	30195	30.16
1038	CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC	3272	4.49
10815	CD8SP-CD19-hu-mROO5-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-CD19-hu-mROO5-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC	2974	52.36

11245	CD8SP-CD19-hu-mRO05-vL-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-hu-mRO05-vH-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	4010	71.81
10573	CD8SP-пре-TCRa-del48-F-F2A-CD8SP-CD19-hu-mRO05-1-scFv-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-Pac	624	6.77
11479	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19-hu-mRO05-vL-Gly-Ser-линкер-CD19-hu-mRO05-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	952	9.55
11240	CD8SP-CD19-MOR0028-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD19-MOR0028-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	50034	31.59
17702	CD8SP-hCD19-EUK5-13-MYC-CD8TM-BBZ-XS-T2A-Pac	3093	53.28
11526	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-hCD19-EUK5-13-vL-Gly-Ser-линкер-hCD19-EUK5-13-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC	14564	6.67

[00589] SIR демонстрируют более низкие уровни связывания антигенов, чем CAR, но сопоставимую NFAT-сигнализацию. Клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (010616-C01) [SEQ ID NO: 1200] и CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501], тестируют вместе с исходными клетками Jurkat-NFAT-GFP на индуцированную NFAT экспрессию GFP после воздействия клетками RAJI в течение ночи. Показано, что клетки, экспрессирующие SIR (SEQ ID NO: 1200) и CAR (SEQ ID NO: 4501) индуцируют сопоставимую и значимо более высокую индукцию GFP по сравнению с исходными клетками, демонстрируя эффективную индукцию NFAT-сигнализации как SIR, так и CAR. Затем в трех повторностях тестируют связывание антигенов клетками с применением анализа связывания CD19-GGSG-NLuc. Среднее значение активности связывания NLuc с исходными клетками Jurkat составляет 93, тогда как клетки Jurkat, экспрессирующие SIR (SEQ ID NO: 1200) и CAR (SEQ ID NO: 4501), демонстрируют средние значения NLuc 16422 и 186567, соответственно. Соответственно, клетки Jurkat, экспрессирующие SIR SEQ ID NO: 1200, который отличается почти эквивалентной сигнальной активностью NFAT, что и соответствующий CAR (SEQ ID NNO: 4501) при воздействии целевым

антигеном, демонстрируют почти в 10 раз более низкую аффинность связывания антигена.

[00590] SIR на основе Bu12 демонстрирует значимо меньшую экспрессию на поверхности клеток по сравнению с сопоставимым Bu12 CAR. известно, что Повышенная экспрессия CAR на поверхности Т-клеток приводит к аутоагрегации, тонической передаче сигнала и раннему истощению указанных клеток. Периферические Т-клетки человека инфицировали лентивирусами, кодирующими SIR на основе Bu12 (CD8SP-CD19Bu12-(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (SEQ ID NO: 4503) и сопоставимый CAR (CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021], нацеленные на CD19. Клетки отбирали с использованием пуромицина и размножали. Т-клетки, экспрессирующие SIR и CAR, демонстрировали эффективную цитотоксичность в отношении клеток RAJI-GLuc. Также исследовали экспрессию SIR и CAR на поверхности Т-клеток с применением окрашивания антителом к метке Myc и биотинилированным белком L с последующим АФЦ-конъюгированным стрептавидином и белком L. На **фиг. 16** показано, что Т-клетки, экспрессирующие SIR (SEQ ID NO: 1021), демонстрируют значимо более низкую экспрессию на поверхности клеток по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими соответствующий CAR (SEQ ID NO: 4503) при измерении с применением любого способа.

[00591] SIR-Т-клетки демонстрируют более низкие уровни продуцирования ФНО-α по сравнению с соответствующими CAR-Т-клетками. Конструируют Т-клетки для экспрессии CAR CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-CD8TM-BBz (SEQ ID NO: 9659) и соответствующего SIR (CD8SP-FMC63-vL-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-SP-FMC63-vH-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC (SEQ ID NO: 10596). Указанные клетки культивируют совместно с целевыми линиями клеток Nalm6 и BV173 в течение 24 часов при 37°C и измеряют индукцию продуцирования ФНО-α с применением ИФА ELISA. Показано, что CAR-экспрессирующие Т-клетки обеспечивают бо́льшую кратность увеличения продуцирования ФНО-α по сравнению с SIR-Т-клетками. Показано, что и SIR-Т-клетки, и CAR-Т-клетки индуцируют значимую

цитотоксичность в отношении целевых линий клеток.

[00592] Применение двух векторов для экспрессии SIR. В предыдущих экспериментах две функциональные полипептидные единицы (ФПЕ) SIR экспрессировали с использованием одного вектора. Затем тестировали возможность экспрессии двух ФПЕ SIR с применением двух разных векторов. Лентивирусные конструкции SIR 050216-T02 и 050216-S08 содержат последовательность SIR, соответствующую SEQ ID NO: 913, кодирующей фрагмент SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-PAC, где фрагмент vL, происходящий из моноклонального антитела FMC63 к CD19, соединен с константной цепью hTCRb с мутациями KACIAH линкером V5. Указанная ФПЕ SIR соединена расщепляемым линкером F-P2A с геном PAC (устойчивости к пуромицину). Вектор для конструкции 050216-T02 представлен pLenti-EF1α-DWPRE (SEQ ID NO: 871), а вектор для 050216-S08 представлен pLenti-EF1α (SEQ ID NO: 870). Лентивирусные конструкции SIR 041916-A02 и 041916-B03 содержат последовательность SIR, соответствующую SEQ ID NO: 997, кодирующей фрагмент SIR CD8SP-FMC63-vH-MYC-[TCRα-CSDVP]-F-F2A-BlastR, где фрагмент vH, происходящий из моноклонального антитела FMC63 к CD19, соединен с константной цепью hTCRa с мутациями CSDVP линкером MYC. Указанная ФПЕ SIR соединена расщепляемым линкером F-P2A с геном устойчивости к бластицидину. Вектор для конструкции 041916-A02 представлен pLenti-EF1α-DWPRE (SEQ ID NO: 871), а вектор для 041916-B03 представлен pLenti-EF1α (SEQ ID NO: 870). Клетки Jurkat-NFAT-GFP инфицировали 050216-S08 и отбирали с применением пуромицина. Клетки Jurkat-NFAT-GFP также инфицировали конструкциями 041916-A02 и 041916-B03 и отбирали с применением бластицидин. Наконец, клетки Jurkat-NFAT-GFP инфицировали 050216-S08 и после выбора с пуромицином инфицировали либо конструкцией 041916-A02, либо конструкцией 041916-B03 и отбирали с применением бластицидина для отбора клеток, которые экспрессируют обе ФПЕ из SIR. Клетки с одиночной и двойной инфекцией тестировали на связывание с CD19-GGS-Nluc с применением NLuc-анализа связывания. Результаты показали, что клетки Jurkat-NFAT-GFP, инфицированные

конструкциями 050216-S08 [SEQ ID NO: 913], 041916-A02 [SEQ ID NO: 997] или 041916-B03 [SEQ ID NO: 997] по отдельности не демонстрируют какого-либо значимого связывания с CD19-GGS-NLuc. И напротив, клетки Jurkat-NFAT-GFP, инфицированные конструкциями 050216-S08 плюс 041916-A02 [SEQ ID NO: 997], и 050216-S08 [SEQ ID NO: 913] плюс 041916-B03 [SEQ ID NO: 997], демонстрировали сильное связывание с CD19-GGS-NLuc. Клетки Jurkat-NFAT-GFP, инфицированные конструкциями 050216-S08 [SEQ ID NO: 913] плюс 041916-A02 [SEQ ID NO: 997], и 050216-S08 [SEQ ID NO: 913] плюс 041916-B03 [SEQ ID NO: 997], также демонстрировали выраженную индукцию экспрессии GFP при совместном культивировании с целевыми клетками RAJI, тогда как клетки Jurkat-NFAT-GFP, инфицированные одной конструкцией, были к этому неспособны. Указанные результаты демонстрируют, что две ФПЕ SIR могут быть экспрессированы с применением двух разных векторы и может осуществляться их сборка с получением функционального рецептора в клетках с двойной инфекцией. Примеры конструкций SIR, которые экспрессируют разные фрагменты vL согласно настоящему описанию, соединенные с цепями TCRb (hTCRb-S57C-opt) линкером V5, представлены последовательностями ДНК SEQ ID NO:8803-8978 и 17162-17277, и последовательностями белков SEQ ID NO: 9231-9406 и 17396-17511. Примеры соответствующих конструкций SIR, которые экспрессируют разные фрагменты vH согласно настоящему описанию, соединенные с цепями TCRa (hTCRa-T48C-opt) линкером Myc, представлены последовательностями ДНК SEQ ID NO: 9017-9191 и 17279-17394, и последовательностями белков SEQ ID NO: 9445-9619 и 17513-17628.

[00593] Применение ретровирусных векторов для экспрессии SIR. Несколько инсертированных SIR вырезали из лентивирусных векторов путем расщепления ферментами Nhe I и Sal I и субклонировали в расщепленный AvrII и Sal I ретровирусный вектор MSCV-Bgl2-AvrII-Bam-EcoR1-Xho-BstB1-Mlu-Sal-ClaI.I03 (SEQ ID NO: 872). ID клона, SEQ ID и названия инсерций приведены в приведенной ниже **таблице 11.**

[00594] Таблица 11:

		Таблица: конструкции SIR в ретровирусном векторе на основе MSCV
ID КЛОНА	**SEQ ID**	**НАЗВАНИЕ**
032216-Q05	1410	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC
032416-M07	4741	CD8SP-FMC63-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-FMC63-vH-[hTCRa-opt2]-F-F2A-PAC
032216-N01	992	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-C04	1212	CD8SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-BCMA-huC12A3-L3H3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-W04	1230	CD8SP-CD33-huMyc9-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD33-huMyc9-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-Y07	1315	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
032216-D08	1373	CD8SP-TSLPR-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-TSLPR-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC

[00595] Вышеуказанные конструкции использовали для получения соответствующих ретровирусов, которые, в свою очередь, использовали для инфицирования клеток Jurkat-NFAT-GFP. Инфицированные клетки отбирали с применением пуромицина и использовали в различных анализах для тестирования экспрессии и активности SIR. Клетки Jurkat-NFAT-GFP, инфицированные вышеуказанными конструкциями, демонстрировали индукцию GFP при совместном культивировании с соответствующей целевой линией клеток. Указанные результаты демонстрируют, что ретровирусные векторы могут применяться для экспрессии SIR согласно настоящему изобретению. Результат для примера конструкции (SEQ ID NO: 1212) показан на **фиг. 14.**

[00596] Применение вектора на основе транспозона «Спящая красавица» для экспрессии SIR. Несколько инсертированных SIR вырезали из лентивирусных векторов путем расщепления ферментами Age I и Xba I и субклонировали в расщепленный Age I и Xba I вектор на основе транспозона «Спящая красавица» pSBbi-Pur (SEQ ID NO: 874). Итоговыми конструкциями трансфицировали клетки

Jurkat-NFAT-GFP наряду с трансфекцией кодирующим транспозазу вектором pCMV/SB10 (плазмида Addgene №24551). Клетки отбирали с применением пуромицина согласно описанию выше и размножали. Как показано на **фиг. 15** ниже, клетки Jurkat-NFAT-GFP, трансфицированные конструкцией pSBbi-puro-FMC63vL-V5-[TCRb-KACIAH]-F-P2A-FMC63vH-MYC-[TCRa-CSDVP]-F-F2A [010616-B01](SEQ ID NO: 875), демонстрировали индукцию GFP при совместном культивировании с соответствующей целевой линией клеток RAJI. Указанные результаты демонстрируют, что транспозон «Спящая красавица» может применяться для экспрессии SIR согласно настоящему изобретению.

[00597] Применение транскрибируемой *in vitro* РНК (IVT-РНК) для экспрессии SIR. IVT-транскрипцию для получения кодирующих SIR РНК осуществляют по существу согласно имеющемуся описанию (Zhao Y, et al, MOLECULAR THERAPY Vol. 13, No. 1, 2006). Для получения IVT-РНК используют набор для транскрипции РНК mMESSAGE mMACHINE High Yield Capped RNA Transcription Kit (Invitrogen). IVT-РНК очищали с применением набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Inc., Валенсия, Калифорния, США) и очищенную РНК в концентрации 1-0,5 мкг/мл элюировали в не содержащей РНКаз воде. Для электропорации нестимулированных МКПК указанные клетки (0,1 мл) электропорировали 5 мкг РНК, кодирующей SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102615-C08) [SEQ ID NO: 1200], нацеленный на CD19. Клетки и кюветы предварительно охлаждают путем помещения на лед на 5 минут до электропорации. Затем 0,05-0,2 мл клеток смешивают с 2 мкг IVT-РНК /1×10^6 Т-клеток (или по показаниям) и электропорируют в кювете размером 2 мм (Harvard Apparatus BTX, Холлистон, Массачусетс, США) с применением системы ECM830 Electro Square Wave Porator (Harvard Apparatus BTX). Непосредственно после электропорации клетки переносят в свежую культуральную среду с 300 МЕ/мл IL-2 и инкубируют при 37°C. Содержащие кодирующую SIR IVT-транскрибированную РНК клетки анализируют через 48-72 часов. Трансфицированные SIR клетки демонстрируют повышенное связывание с слитым белком CD19-GGS-NLuc и увеличение лизиса целевых клеток

RAJI-GLuc.

[00598] ***In vivo*** **эффективность SIR, нацеленного на CD19.** T-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкции SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922], CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC (080815-B06) [SEQ ID NO: 953], CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992] и контрольной конструкцией Gluc-PAC-G07, кодирующей несекретируемую форму люциферазы Gaussia. Приблизительно половину клеток подвергали отбору с применением пуромицина, тогда как другую половину размножали без отбора с пуромицином. Мыши NSG (Jackson Lab) получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. Приблизительно через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали $2,5 \times 10^4$ клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n =5 для каждой группы) получали лечение 5 млн T-клеток (50% отобранных с пуромицином+50% не подвергавшихся отбору), которые были инфицированы кодирующими заданный SIR лентивирусами или конструкцией Gluc-PAC-G07. Контрольные мыши (n =5) не получали T-клеток или получали неинфицированные T-клетки. Мышам вводили IL2 человека (400 МЕ внутрибрюшинно) через день до наступления смерти всех мышей в контрольной группе. В **таблице 12** показана выживаемость мышей в каждой группе. SIR на основе FMC63 (080815-F02), в котором обе константные цепи TCRb и TCRa кодируют их последовательности нуклеотидов дикого типа, были неспособны обеспечивать выживаемость, тогда как конструкция SIR (080815-B06) [SEQ ID NO: 953], содержащая кодон-оптимизированные последовательности константных цепей TCRb и TCRa мыши, обеспечивала преимущество в выживаемости. Аналогичным образом, конструкция SIR (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], содержащая кодон-оптимизированные последовательности муринизированных константных цепей TCRb и TCRa человека, обеспечивала преимущество в выживаемости.

[00599] Таблица 12:

Клетки RAJI			
Мыши NSG			
	Конструкция	**Медиана выживаемости (дни)**	**P-значение**
	Контроль (без Т-клеток) (n=5)	20	
	Неинфицированные Т-клетки (n=5)	19	
	Gluc-PAC-G07 (n=5)	20	
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02) [SEQ ID NO: 922] (n=5)	20	
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC (080815-B06) [SEQ ID NO: 953] (n=5)	24	0.0027
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992] (n=4)	24	0.0047

[00600] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112], (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620], (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622] и (091015-Y08) [SEQ ID NO: 926]. Приблизительно половину клеток подвергали отбору с применением пуромицина, тогда как другую половину размножали без отбора с пуромицином. Мыши NSG (Jackson Lab) получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. Приблизительно через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали 2,5 × 10^4 клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n =5 для каждой группы) получали лечение 5 млн Т-клеток (50% отобранных с пуромицином+50% не подвергавшихся отбору), которые были инфицированы кодирующими заданный SIR

лентивирусами. Контрольные мыши (n =5) не получали Т-клетки или получали неинфицированные Т-клетки. Мышам вводили IL2 человека (400 МЕ внутрибрюшинно) через день до наступления смерти всех мышей в контрольной группе. В **таблице 13** показана выживаемость мышей в каждой группе. Двуцепочечный SIR на основе FMC63 (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], где обе константные цепи TCRb и TCRa кодирует кодон-оптимизированная последовательность нуклеотидов, и они содержат замены аминокислот, способствующие спариванию цепей, обеспечивал преимущество в выживаемости. Важно отметить, что двуцепочечная конструкция SIR (091015-Y08) [SEQ ID NO: 926], содержащая FMC63-vL, слитый с константной цепью TCRb дикого типа, и FMC63-vH, слитый с цепью пре-TCRa-Del48 обеспечивала даже большее преимущество в выживаемости (медиана выживаемости=31 дней).

[00601] Конструкция (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620], где константная цепь TCRb-KACIAH не содержит каких-либо слитых с ней фрагментов vL (или vH), а scFV-фрагмент, происходящий из FMC63 (vL-линкер-vH), экспрессируется в слитом с TCRa-CSDVP виде, обеспечивала даже большее преимущество в выживаемости (медиана выживаемости=34 дня). Наконец, конструкция (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622], где константная цепь TCRb-KACIAH не содержит каких-либо слитых с ней фрагментов vL (или vH), а происходящий из CD19-Bu12 scFV-фрагмент (vL-линкер-vH) экспрессируется в слитом с TCRa-CSDVP виде, обеспечивала максимальное преимущество в выживаемости (медиана выживаемости=36 дней).

[00602] Таблица 13:

Клетки RAJI			
Мыши NSG			
	Конструкция	**Медиана выживаемости (дни)**	**P-значение**
	Контроль (без Т-клеток) (n=5)	22	
	Неинфицированные Т-клетки (n=5)	22	

	CD8SP-MPL-161-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112] (n= 5)	23	Н/З
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] (n=5)	27	0.058
	CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[пре-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC (091015-Y08) [SEQ ID NO: 926] (n=5)	31	0.15
	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07) [SEQ ID NO: 1620] (n=5)	34	0.0016
	CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622] (n=5)	36	0.0074

[00603] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкцию SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900]. Мыши NSG (Jackson Lab) получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. Приблизительно через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали 2,5 × 10^4 клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n=5 для каждой группы) получали лечение 5 млн Т-клеток, которые были инфицированы кодирующим заданный SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] лентивирусом. Контрольным мышам (n=5) инъецировали 5 млн неинфицированных Т-клеток или не вводили Т-клетки. В **таблице** показана выживаемость мышей в каждой группе. Медиана выживаемости мышей, которые получали клетки RAJI

по отдельности и неинфицированные Т-клетки, составляла 22 дня. В отличие от этого, медиана выживаемости мышей, которые получали SIR-Т-клетки, экспрессирующие (050515-L05) [SEQ ID NO: 900], составляла 27 дней, что есть значимо увеличивалась. Соответственно, инфузия Т-клеток, экспрессирующих SIR (050515-L05) [SEQ ID NO: 900, приводит к значимому улучшению выживаемости мышей в указанной модели лимфомы с ксенотрансплантатами RAJI по сравнению с мышами, не получавшими Т-клеток или получавшими неинфицированные Т-клетки.

[00604] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими конструкции SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] и CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021]. Т-клетки, экспрессирующие контрольный SIR CD8SP-MPL-161-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-MPL-161-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (040315-U02) [SEQ ID NO: 1112] включали в качестве контрольных. Мыши NSG (n=5) получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. Через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали $2,5 \times 10^4$ клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n =5 для каждой группы) получали лечение 5 млн Т-клеток, которые были инфицированы кодирующими заданный SIR лентивирусами. Мышам вводили IL2 человека (400 МЕ в/б) через день до наступления смерти всех мышей в контрольной группе. На **фиг. 17** показана выживаемость мышей в каждой группе. Медиана выживаемости мышей, которые получали клетки RAJI и экспрессирующие контрольный SIR Т-клетки (SEQ ID NO: 1112), составляла 12 дней. В отличие от этого, медиана выживаемости мышей, которые получали (050515-L05) [SEQ ID NO: 900]-SIR-Т и (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021] SIR-Т-клетки, составляла 28,0 дней и 51 дней, то есть значимо увеличивалась (p=0,0004).

[00605] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали

лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на фолатный рецептор 1 (FR1), L1CAM и Epcam1. На 1 день мыши NSG получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. Через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали 1 × 10^6 клеток SKOV-3 внутрибрюшинно. На 3 день мыши получали внутривенно лечение 5 млн заданных CAR-T-клеток. Начиная с 4 дня мышам инъецировали IL-2 человека в/б в дозе 400 МЕ/мышь один раз в двое суток после инъекции CAR-T-клеток до наступления смерти всех мышей в контрольной группе.

Клетки SKOV3		
Мыши NSG (n=3)		
	Конструкция	**Медиана выживаемости (дни)**
	Контроль (без Т-клеток) (n=3)	52
	Неинфицированные Т-клетки (n=3)	52
	CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276]	71
	CD8SP-L1CAM-9-3-HU3-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-L1CAM-9-3-HU3-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (010716-G03) [SEQ ID NO: 1312]	63
	CD8SP-Epcam1-MM1-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-MM1-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (121815-B07) [SEQ ID NO: 1271]	63
	CD8SP-Epcam1-D5K5-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Epcam1-D5K5-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (121815-C05) [SEQ ID NO: 1272]	63

[00606] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CS1. На 1 день мыши NSG получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали 0,5 × 10^6 клеток L363 внутривенно. На 3 день мыши получали внутривенно лечение 10 млн заданных CAR-T-клеток. Начиная с 4 дня мышам инъецировали в/б IL-2 человека в дозе 400

МЕ/мышь один раз в двое суток после инъекции CAR-T-клеток до наступления смерти всех мышей в контрольной группе.

Клетки L363		
Мыши NSG (n=3)		
	Конструкция	**Медиана выживаемости (дни)**
	Контроль (без Т-клеток) (n=3)	40
	Неинфицированные Т-клетки (n=3)	40
	CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (012716-A02) [SEQ ID NO: 1254]	58

[00607] Т-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицировали лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на Lym1 и Lym2. На 1 день мыши NSG получали сублетальное облучение в дозе 175 сГр. через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецировали 25 × 10^3 клеток RAJI внутривенно. На 3 день мыши получали внутривенно лечение 10 млн заданных CAR-T-клеток. Начиная с 4 дня мышам инъецировали IL-2 человека в/б в дозе 400 МЕ/мышь один раз в двое суток после инъекции CAR-T-клеток до наступления смерти всех мышей в контрольной группе.

Клетки RAJI		
Мыши NSG (n=3)		
	Конструкция	**Медиана выживаемости (дни)**
	Контроль (без Т-клеток) (n=3)	29
	CD8SP-4C3-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (111815-O05)	29
	CD8SP-Lym1-vL-[hTCRb-opt2]-F-P2A-SP-Lym1-	34

	vH-[hTCRa-opt2-Del]-F-F2A-PAC (012716-B01) [SEQ ID NO: 1185]	
	CD8SP-Lym2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-Lym2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100615-B07) [SEQ ID NO: 1315]	33

[00608] По существу аналогичный описаниям в предыдущих примерах экспериментальный план используют для тестирования эффективности *in vivo* других конструкций SIR, описанных в настоящем документе, с использованием мышей NSG и подходящей линии клеток, экспрессирующей мишень SIR.

[00609] Применение микрогранул с белком L и экспрессирующих белок L клеток для стимуляции SIR- и CAR-экспрессирующих клеток. Был описан ряд искусственных антигенпрезентирующих клеток для иммунотерапии рака на основе клеток человека. Один из способов размножения CAR^+ и SIR^+ Т-клеток *ex vivo* включает применение облученных искусственных антигенпрезентирующих клеток (иАПК), экспрессирующих целевой опухолеассоциированный антиген (ТАА). Однако указанный способ требует конструирования иАПК для экспрессии каждого индивидуального ТАА. Для преодоления указанной проблемы была разработана универсальная антигенпрезентирующая клетка. Белок L представляет собой связывающий легкую цепь иммуноглобулина (Ig) белок, экспрессируемый некоторыми штаммами анаэробной бактерии вида *Peptostreptococcus magnus*. Белок L связывается с каркасной областью домена vL легкой цепи κ и не влияет на антигенсвязывающий домен. В качестве альтернативы экспрессии индивидуальных ТАА на иАПК проводили эксперименты, чтобы определить, способен ли белок L активировать CAR^+ Т- и SIR^+ Т-клетки независимо от специфичности. В первоначальных экспериментах проводили тестирование с совместным культивированием клеток Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующих разные CAR и конструкций SIR, для определения того, приводят ли магнитные гранулы с белком L к индукции экспрессии GFP. Магнитные гранулы с белком L Pierce Protein L Magnetic Beads (кат.№ 88849; концентрация 10 мг/мл) приобретали у ThermoFisher

и разводили 1:10 в ФСБ. Добавляли приблизительно по 10 мкл разведенных гранул на лунку в 96-луночный планшет с U-образным дном. Исходные клетки Jurkat-NFAT-GFP или клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501] добавляли в лунки и совместно культивировали с гранулами в течение 18 часов. Индукцию экспрессии GFP исследовали с помощью проточной цитометрии. На **фиг. 18** ниже показана умеренная индукция экспрессии GFP путем совместного культивирования клеток Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующих CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501], с гранулами с белком L.

[00610] Получение иАПК человека, экспрессирующих белок L на поверхности клеток. Получали конструкции лентивирусного химерного антигенного рецептора (CAR), экспрессирующие разные области белка L, слитые с шарнирной и трансмембранной областями CD8 человека, костимулирующим доменом 41BB и цепью CD3z. Последовательность нуклеотидов белка L были кодон-оптимизированы для оптимальной экспрессии в клетках человека. Следует отметить, что костимулирующий домен 41BB и цепь CD3z не имеют существенного значения для функции белка L для целей настоящего изобретения. Указанные векторы также содержали N-концевые сигнальные пептиды, происходящие из CD8 или из IgH человека, позволяющие обеспечить транспорт белка L на поверхность клеток. Полные последовательности нуклеиновой кислоты и аминокислот указанных векторов приведены в SEQ ID NO: 888 и SEQ ID NO: 889.

[00611] Различными конструкциями с белком L трансфицировали клетки 293FT. Способность экспрессируемого на поверхности клеток белка L связываться с разными scFV-фрагменты исследовали путем инкубирования клеток с супернатантами со слитым белком scFv-GGSG-NLuc. Клетки 293FT, экспрессирующие разные области белка L, демонстрировали повышенное связывание с супернатантами scFV-GGSG-NLuc, демонстрируя таким образом, что белок L может быть успешно экспрессирован как белок поверхности клеток в клетках млекопитающих.

[00612] Далее, клетки 293 инфицировали лентивирусным вектором, кодирующим конструкцию с белком L-II (072716-K01), и

получали поликлональную популяцию клеток, стабильно экспрессирующих белок L, после отбора с 750 нг/мл пуромицина. Указанные клетки 293-(белок L)-II использовали в качестве антигенпрезентирующих клеток и тестировали на способность активировать клетки Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующие разные конструкции SIR и CAR. С указанной целью клетки 293-(белок L)-II высевали в 24 луночные планшеты и через 12-24 часов покрывали клетками Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующими разные конструкции SIR и CAR. После совместного культивирования в течение приблизительно 18 часов исследовали индукцию экспрессии GFP с помощью проточной цитометрии. Как показано на **фиг. 19A-D**, совместное культивирование с клетками 293-(белок L)-II приводило к выраженной индукции экспрессии GFP в клетках Jurkat-NFAT-GFP, экспрессирующих конструкции CAR CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBz-T2A-PAC (112014-A13) [SEQ ID NO: 4501] и SIR CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (092916-E07) [SEQ ID NO: 1253], CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05) [SEQ ID NO: 1622]. Указанные результаты демонстрируют, что клетки млекопитающих, экспрессирующие белок L на поверхности, могут служить в качестве универсальных антигенпрезентирующих клеток для стимуляции SIR- и CAR-экспрессирующих иммунных эффекторных клеток. Применение экспрессирующих белок L иАПК, однако, не ограничено описанным выше типом клеток. Указанные клетки могут служить в качестве универсальных иАПК для любой иммунной эффекторной клетки, которая несет антигенсвязывающий домен, происходящий из подходящего антитела, содержащего цепь κ, которая может связываться с белком L.

[00613] Экспрессия SIR в Pgp-положительных лимфоцитах. Мононуклеарные клетки периферической крови (10 млн клеток) получают путем разделения в Ficoll-Hypaque. Клетки центрифугируют и клеточный осадок блокируют добавлением 200 мкл АВ-сыворотки человека в течение 1 часа при 4°C. Клетки промывают ледяным ФСБ, содержащим 1% ФТС, и окрашивают в течение 1 часа

при 4°C тремя моноклональными антителами UIC2 (200 мкг/мл; Santa Cruz Biotechnology; SC-73354), MRK16 и 4E3, направленных против P-гликопротеина (Pgp). Каждое антитело используют в концентрации 0,5 мкг/млн клеток) для повышения чувствительности анализа. После интенсивных промываний ФСБ, содержащим 1% ФТС, клетки окрашивают 5 мкл (2,5 мкг) ФИТЦ-конъюгированного F(ab)2-антитела козы против IgG мыши (H+L), адсорбированного на сыворотке человека (Southern Biotechnology; Кат.№ 1032-02). После 2 промываний клетки метят ФЭ-конъюгированным антителом к CD3 человека в течение 1 часа при 4°C. Клетки промывают и анализируют с помощью проточной цитометрии. Положительные по CD3 Т-лимфоциты сортируют на фракции Pgp^{+ve} и Pgp^{-ve}. Клетки в каждой фракции инфицируют лентивирусным вектором, кодирующим SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992] или отрицательный контрольный SIR CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (111815-O05) [SEQ ID NO: 4639]. Мышей NSG (Jackson Lab) подвергают сублетальному облучению в дозе 175 сГр. Приблизительно через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецируют $2,5 \times 10^4$ клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n=6 для каждой группы) получают лечение 5 млн лимфоцитов, которые были инфицированы кодирующими заданный SIR лентивирусами. Контрольные мыши (n=6) не получали Т-клетки или получали неинфицированные Т-клетки. Мышам вводили IL2 человека через день. Мыши, получавшие Pgp^{+ve} Т-клетки, инфицированные SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], выживают в течение более продолжительного периода по сравнению с мышами, получавшими Pgp^{-ve} Т-клетки, инфицированные SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], либо Pgp^{+ve} или Pgp^{-ve} Т-клетки, инфицированные отрицательным контрольным SIR CD8SP-KSHV-4C3-vL-V5-[hTCRb-S57C-opt]-F-P2A-SP-4C3-vH-Myc-[hTCRa-T48C-opt]-F-F2A-PAC (111815-O05) [SEQ ID NO: 4639]. Более продолжительная выживаемость мышей, которые получали Pgp^{+ve} Т-клетки,

инфицированные SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], коррелирует с более длительной персистентностью SIR-T-клеток *in vivo*. Описанный выше эксперимент повторяют, используя обогащение по Pgp-экспрессирующим Т-лимфоцитам с применением других способов, согласно описанию в международной заявке PCT/US2017/042248 (содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки), в том числе MACS (активируемой магнитным полем сортировки клеток), а также воздействия TH9402 с последующим воздействием светом. Аналогичным образом, мыши, получавшие Pgp^{+ve} Т-клетки, инфицированные SIR CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06) [SEQ ID NO: 992], выживают в течение более продолжительного периода, что коррелирует более длительной персистентностью SIR-T-клеток *in vivo*.

[00614] Применение дазатиниба для блокирования активности SIR-T-клеток. Т-клетки, экспрессирующие указанные SIR CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03) [SEQ ID NO: 1021] и CD8SP-CD20-2F2-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD20-2F2-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100615-D05) [SEQ ID NO: 1221] предварительно инкубировали с 100 нМ дазатиниба в течение приблизительно 30 мин при 37°C или оставляли без обработки. Обработанные и не обработанные лекарственным средством Т-клетки высевают в белый 384-луночный планшет. Клетки RAJI, стабильно экспрессирующие GLuc, добавляют в лунки, содержащие Т-клетки в концентрации 30 000 клеток/лунку для достижения соотношения E:T, равного 5:1. Также в лунки добавляют дазатиниб, с поддержанием конечных концентраций 100 нМ. После 4-24 ч совместного культивирования анализируют опосредованную SIR-T-клетками индукцию лизиса целевых клеток на основании увеличения активности GLuc с непосредственным введением 0,5 × аналитического CTZ-буфера, содержащего природный коэлентеразин. Результаты показывают значимое ингибирование индуцированной SIR клеточной смерти 100 нМ дазатинибом. Обнаружено, что обработка дазатинибом значимо

ингибируют ИФН-γ и продуцирование ФНО-α после совместного культивирования SIR-T-клеток с целевой линией клеток. Результаты показывают способность дазатиниба блокировать цитотоксичность и продуцирование цитокинов SIR-T-клетками. Поскольку дазатиниб представляет собой одобренное FDA лекарственное средство и способен пересекать гематоэнцефалический барьер, он может применяться для контроля токсичности, индуцированной SIR-T-клетками, в том числе нейротоксичности, и для контроля активности SIR-T-клеток после введения пациентам.

[00615] Применение ингибиторов PI3K для размножения SIR-T-клеток. T-клетки периферической крови человека, выделенные с использованием магнитных гранул с CD3, инфицируют лентивирусами, экспрессирующими заданные конструкции SIR, нацеленные на CD19. Клетки оставляют без отбора или отбирают с применением пуромицина, и размножают, используя стандартный протокол, описанный ранее, с применением гранул с CD3/CD28 и IL2, но в отсутствие или в присутствии двойного ингибитора PI3K/mTOR PF-04691502 (0,10 мкМ - 0,5 мкМ). Мышей NSG (Jackson Lab) подвергают сублетальному облучению в дозе 175 сГр. Через 24 часа после облучения (2 день) мышам инъецируют $2,5 \times 10^4$ клеток RAJI через хвостовую вену. На 3 день мыши (n =5 для каждой группы) получают лечение 5 млн T-клеток, которые были инфицированы кодирующими заданный SIR лентивирусами, и размножали в отсутствие или присутствие PF-04691502. Контрольным мышам (n=5) инъецируют 5 млн неинфицированных T-клеток. Мышам вводили IL2 человека (400 МЕ в/б) через день до наступления смерти всех мышей в контрольной группе. Медиана выживаемости мышей, которые получали экспрессирующие (050515-L05) [SEQ ID NO: 900] SIR-T-клетки, размноженные в присутствии ингибитора PI3K/AKT, выше, чем у мышей, которые получали SIR-T-клетки, размноженные в отсутствие ингибиторов PI3K/AKT.

[00616] Применение универсальных SIR-T-клеток, экспрессирующих CD16 в качестве антигенсвязывающего домена. Клетки Daudi, экспрессирующие люциферазу, инъецируют внутрибрюшинно (в/б; $0,3 \times 10^6$ клеток/мышь) мышам NSG (Jackson

Laboratory). Некоторые мыши получали ритуксимаб (150 мг) в/б. Т-клетки человека (1×10^7), экспрессирующие SIR CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-CD16A-V158-ECD-v2-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC (SEQ ID NO: 2069), инъецируют через четыре дня после инокуляции клеток Daudi. Контрольные мыши получают тканевую культуральную среду вместо ритуксимаба или Т-клеток. Инъекцию ритуксимаба повторяют еженедельно в течение 4 недель, без дополнительных инъекций Т-лимфоцитов. Все мыши получают внутрибрюшинные инъекции 1000-2000 МЕ IL-2 два раза в неделю в течение 4 недель. У мышей, получавших ритуксимаб плюс SIR-Т-клетки, наблюдался сниженный рост опухоли.

[00617] Применение отбора *in vitro* и *in vivo* для SIR с требуемыми свойствами. Пул нацеленных на CD19 SIR, перечисленных в **таблицах 7A-7H**, нацеливают на локус TRAC в Т-клетках с применением TRAC гРНК (SEQ ID NO: 896) и методик, известных в данной области техники. Нацеливающий вектор также несет ДНК-«штрихкоды», локализованные в 3′-направлении от стоп-кодона инсертированных SIR. Т-клетки могут происходить из периферической крови. Согласно альтернативному варианту реализации Т-клетки получены из единственного клона иПСК или гематопоэтических стволовых клеток с применением методик, известных в данной области техники. Т-клетки, экспрессирующие пул SIR, культивируют совместно с клетками RAJI *in vitro* в течение 1-21 дней. Аликвоты пулов SIR-Т-клеток собирали до культивирования с целевыми клетками и в разные дни после совместного культивирования. Образцы подвергают секвенированию нового поколения для определения относительной частоты встречаемости разных SIR после воздействия целевыми клетками. Биоинформационный анализ используют для определения SIR, ассоциированных с лучшим пролиферативным ответом после совместного культивирования с целевыми клетками. По существу аналогичный способ применяют для определения SIR, обеспечивающих более высокий пролиферативный потенциал Т-клеток *in vivo*, и/или долгосрочную персистентность *in vivo*, и/или более высокую частоту встречаемости при нормировании по частоте в стартовой

популяции Т-клеток у выживших животных по сравнению с животными, поддающимися опухолевой провокации. Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения по существу аналогичный способ применяют в отношении клинических образцов от человека для идентификации SIR, ассоциированных с разными свойствами и/или исходами, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, лучшую долгосрочную выживаемость, меньшую частоту синдрома высвобождения цитокинов, меньшую нейротоксичность и/или бо´льшую долгосрочную персистентность. Такие SIR могут быть затем использованы, по отдельности или в различных комбинациях, для разработки разных подпулов SIR, содержащих SIR, нацеливающие однаковые или разные антигенсвязывающие домены, с разнообразными свойствами для лечения разных болезненных состояний и разных пациентов. Согласно другим вариантам реализации на SIR-Т-клетки воздействуют клетками их целевой линии и затем сортируют на разные группы на основании уровня внутриклеточного ИФН-γ, определяемого с помощью проточной цитометрии. Определяют частоту встречаемости разных SIR в содержащих низкие или высокие уровни ИФН-γ популяциях с применением секвенирования нового поколения и нормируют по частоте в контрольной популяции SIR-Т-клеток, *т.е.* SIR-Т-клетках, на которые не воздействовали клетками целевой линии или воздействовали клетками линии, не экспрессирующей мишень указанных SIR. В результате проведения указанного анализа могут быть определены SIR, ассоциированные с разными уровнями продуцирования ИФН-γ. Аналогичный способ используют для скрининга и отбора SIR с любым требуемым свойством или особенностью, или их комбинацией, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, меньшим продуцированием ФНО-α, более низкой экспрессией маркеров истощения, более низкой экспрессией маркеров терминальной дифференцировки и/или более высокой экспрессией маркеров цитотоксичности.

[00618] Применение IL7 вместе с SIR-Т-клетками. Данное исследование проводят согласно описанию в предыдущем примере, за исключением того, что, начиная через день после инфузии SIR-Т-

клеток, мышам вводят экзогенный рекомбинантный человека IL-7 в дозировке 200 нг/мышь путем трехкратной внутрибрюшинной инъекции, тогда как контрольные мыши получают обычный солевой раствор. У мышей, которые получают IL-7, наблюдается отторжение опухоли и выживание в течение более продолжительного периода по сравнению с контрольными мышами.

[00619] Применение мшРНК, нацеленной на BRD4, вместе с SIR-T-клетками. Данное исследование проводят согласно описанию в предыдущем примере за исключением того, что используются T-клетки, экспрессирующие конструкции SIR, представленные SEQ ID NO: 893 (pLenti-EF1α-CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[pre-TCRa-Del48]-F-F2A-PAC-мшРНК-BRD4-DWPRE), которые коэкспрессируют управляемую промотором H1 мшРНК против BRD4. Указанную конструкцию сравнивают с конструкцией, экспрессирующей SIR, представленной SEQ ID NO: 1200, в котором отсутствует мшРНК, нацеленная на BRD4. Мыши, которые получают конструкцию мшРНК, коэкспрессирующую BRD4-мшРНК (*т.е.* SEQ ID NO: 893), демонстрируют более длительную персистентность SIR-T-клеток и выживают в течение более продолжительного периода.

[00620] Указанный эксперимент повторяют на мышах, получающих T-клетки, экспрессирующие SIR, представленный в SEQ ID NO: 1200, за исключением того, что половина мышей (n= 6) получают дважды в сутки внутрибрюшинные инъекции ингибитора BRD4 JQ1(+) (50 мг/кг), тогда как контрольные мыши получали контроль - основу (10% β-циклодекстрин, Sigma). Мыши, которые получают JQ1(+), демонстрируют более длительную персистентность SIR-T-клеток и выживают в течение более продолжительного периода по сравнению с контрольными мышами.

[00621] Применение аутологичных SIR-T-клеток для адоптивной клеточной терапии. SIR-T-клетки согласно настоящему описанию могут применяться для адоптивной клеточной терапии. Например, пациенты с рецидивирующим острым лимфоцитарным лейкозом (ОЛЛ), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) или B-клеточными лимфомами промежуточной степени злокачественности с высоким риском прогрессирования могут получать иммунотерапию адоптивно

перенесенными аутологичными SIR-T-клетками, нацеленными на CD19. Продукты лейкофереза, полученные от каждого пациента, подвергают отбору на CD3-положительные Т-лимфоциты с применением системы CliniMACS Prodigy® от Miltenyi Biotec, следуя рекомендациям производителя. Т-лимфоциты необязательно обогащают по Pgp-положительным Т-клеткам с использованием проточной сортировки после окрашивания антителами к Pgp, MACS после окрашивания антителами к Pgp или фотодинамического отбора после воздействия TH9402 и светом. Клетки трансдуцируют CD19-SIR-вирусом для клинического применения (*например,* CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-GMCSF-SP-tEGFR() [SEQ ID NO: 1087], а затем в закрытой системе происходит отбор и размножение SIR-T-клеток. После проведения тестирования для контроля качества итоговых клеточных продуктов (в том числе тестов на стерильность и опухолеспецифическую цитотоксичность) их криоконсервируют. В это время после лейкофереза участники исследования начинают получать лимфодеплетивную химиотерапию (30 мг/м^2/сутки флударабина плюс 500 мг/м^2/сутки циклофосфамида × 3 дня). Через день после завершения схемы лимфодеплетивной терапии ранее помещенный на хранение SIR-T-клеточный продукт транспортируют, размораживают и инфузируют у постели пациента. Участник исследования получает SIR-трансдуцированные лимфоциты путем внутривенной инфузии с последующим высокодозным (720 000 МЕ/кг) IL-2 (альдеслейкин; Prometheus, Сан-Диего, Калифорния) каждые 8 часов с учетом переносимости. Доза SIR-T-продукта варьирует от 1 × 10^4 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг до 5 × 10^9 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг согласно протоколу исследования. SIR-T-продукт может вводиться в виде единственной инфузии или быть разделен на несколько инфузий. Участники исследования могут получать предварительное лечение 15 мг/кг ацетаминофена п/о (максимум 650 мг) и дифенгидрамин в дозе 0,5-1 мг/кг в/б (максимальная доза 50 мг) по меньшей мере за 30 минут до инфузии Т-клеток. Участник исследования может необязательно получать ежедневные инъекции IL-2 человека. Затем могут быть проведены клинические и лабораторные наблюдательные корреляционные исследования по

усмотрению лечащего врача, которые могут включать исследования присутствия CD19-экспрессирующих клеток ОЛЛ/лимфомы и/или адоптивно перенесенных Т-клеток методом количественной ОТ-ПЦР; ФДГ-ПЭТ и/или КТ-сканирования; исследование костного мозга для оценки специфической для заболевания патологии; биопсию лимфатических узлов; и/или долгосрочные наблюдения согласно рекомендациям Консультативного комитета FDA по модификаторам биологического ответа, которые относятся к исследованиям переноса генов. По существу аналогичный способ может быть использован для лечения других заболеваний с применением аутологичных иммунных клеток (*например,* Т-клеток), которые были сконструированы для экспрессии SIR согласно настоящему описанию, где SIR нацелен на антиген или антигены, экспрессируемые на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клетках.

[00622] Применение аутологичных SIR-Т-клеток, нацеленных на несколько антигены для адоптивной клеточной терапии. Пациентов, страдающих разнообразными заболеваниями, в том числе инфекционными заболеваниями (*например,* ВИЧ-1, EBV, ЦМВ, HTLV1 и т.п.), дегенеративными заболеваниями (*например,* болезнью Альцгеймера), аутоиммунным заболеванием (*например,* обыкновенной пузырчаткой), аллергическими заболеваниями (*например,* хронической идиопатической крапивницей) и несколькими видами рака, включают в одобренное ЭСО клиническое исследование фазы I иммунотерапии адоптивно перенесенными аутологичными SIR-Т-клетками, нацеленными на разные вызывающие заболевание или ассоциированные с заболеванием антигены. SIR для разных заболеваний выбирают на основе известной экспрессии целевого антигена на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клетках. Если это возможно, экспрессию мишени SIR на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клетках подтверждают путем связывания со слитым белком ABD-GGS-NLuc, в котором антигенсвязывающий домен SIR слит с несекретируемой формой белка NLuc с помощью гибкого линкера. Как вариант, используют иммуногистохимическое исследование или проточную цитометрию с применением коммерчески доступных антител

для подтверждения экспрессии мишени SIR на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клетках. Т-клетки берут у субъекта с применением лейкофереза, трансдуцируют подходящим кодирующим SIR лентивирусным вектором и размножают ex vivo с применением гранул с CD3/CD28 в закрытой системе. После проведения тестирования для контроля качества итоговых клеточных продуктов (в том числе тестов на стерильность и опухолеспецифическую цитотоксичность) их криоконсервируют. В это время участники исследования начинают получать лимфодеплетивную химиотерапию (30 мг/м^2/сутки флударабина плюс 500 мг/м^2/сутки циклофосфамида × 3 дня). Через день после завершения схемы лимфодеплетивной терапии участник исследования получает трансдуцированные лимфоциты путем внутривенной инфузии с последующим высокодозным (720 000 МЕ/кг) IL-2 (альдеслейкин; Prometheus, Сан-Диего, Калифорния) каждые 8 часов с учетом переносимости. Ранее помещенный на хранение SIR-Т-клеточный продукт транспортируют, размораживают и инфузируют у постели пациента. Доза SIR-Т продукта варьирует от 1 × 10^4 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг до5 × 10^9 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг согласно протоколу исследования. SIR-Т-продукт может вводиться в виде единственной инфузии или быть разделен на несколько инфузий. Участники исследования могут получать предварительное лечение 15 мг/кг ацетаминофена п/о (максимум 650 мг) и 0,5-1 мг/кг дифенгидрамина в/б (максимальная доза 50 мг) по меньшей мере за 30 минут до инфузии Т-клеток. Участник исследования может необязательно получать ежедневные инъекции IL-2 человека. Затем могут быть проведены клинические и лабораторные наблюдательные корреляционные исследования по усмотрению лечащего врача.

[00623] Применение ингибитора mTOR RAD001 в комбинации с SIR-Т-клетками. Данное исследование проводят согласно описанию в предыдущих примерах, за исключением того, что, начиная через день после инфузии SIR-Т-клеток участникам исследования вводят ингибитор mTOR, *например,* аллостерический ингибитор, *например,* RAD001, в дозировке, которая обеспечивает целевую минимальную остаточную концентрацию 0,1-3 нг/мл, где «минимальная остаточная

концентрация» относится к концентрации лекарственного средства в плазме непосредственно перед введением следующей дозы, или к минимальной концентрации лекарственного средства между введением двух доз.

[00624] Применение ибрутиниба в комбинации с SIR-T-клетками. Данное исследование проводят согласно описанию в предыдущих примерах, за исключением того, что, начиная через день после инфузии SIR-T-клеток, участникам исследования вводят перорально ибрутиниб в дозе от 140 мг/день до 420 мг/день. Отмечено, что у участников исследования, получавших ибрутиниб, наблюдалась меньшая частота встречаемости тяжелого синдрома высвобождения цитокинов по сравнению с участниками, получавшими SIR-T-клетки без ибрутиниба.

[00625] Применение аллогенных SIR-T-клеток для адоптивной клеточной терапии. Пациенты с рецидивирующим острым лимфоцитарным лейкозом или B-клеточными лимфомами промежуточной степени злокачественности с высоким риском прогрессирования, прошедшие аллогенную трансплантацию костного мозга, могут получать иммунотерапию адоптивно перенесенными аллогенными SIR-T-клетками. Полученный от донора (того же донора, что и взятый для аллогенной трансплантации) продукт лейкофереза подвергают отбору по CD3-положительным T-лимфоцитам с применением системы CliniMACS Prodigy® от Miltenyi Biotec, следуя рекомендациям производителя. T-лимфоциты необязательно обогащают по Pgp-положительным T-клеткам с применением проточной сортировки после окрашивания антителами к Pgp, MACS после окрашивания антителами к Pgp или фотодинамического отбора после воздействия TH9402 и светом. Клетки активируют с применением искусственных антигенпрезентирующих клеток на основе магнитных гранул с CD3 и CD28 и трансдуцируют CD19-SIR-вирусом для клинического применения (*например,* CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-iCaspase9 [SEQ ID NO: 1080]. Клетки размножали в течение 9-12 дней в закрытой системе. После проведения тестирования для контроля качества итоговых клеточных продуктов (в том числе тестов на стерильность и

опухолеспецифическую цитотоксичность) их криоконсервируют. В это время участники исследования начинают получать лимфодеплетивную химиотерапию (30 мг/м^2/сутки флударабина плюс 500 мг/м^2/сутки циклофосфамида × 3 дня). Через день после завершения схемы лимфодеплетивной терапии участник исследования получает трансдуцированные лимфоциты путем внутривенной инфузии с последующим высокодозным (720 000 МЕ/кг) IL-2 (альдеслейкин; Prometheus, Сан-Диего, Калифорния) каждые 8 часов с учетом переносимости. SIR-T-клеточный продукт транспортируют, размораживают и инфузируют у постели пациента. Доза SIR-T-продукта может варьировать от 1 × 10^4 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг до 5 × 10^9 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг согласно протоколу исследования. SIR-T-продукт может вводиться в виде единственной инфузии или быть разделен на несколько инфузий. Участники исследования могут получать предварительное лечение 15 мг/кг ацетаминофена п/о (максимум 650 мг) и 0,5-1 мг/кг дифенгидрамина в/б (максимальная доза 50 мг) по меньшей мере за 30 минут до инфузии SIR-T-клеток. Затем могут быть проведены клинические и лабораторные наблюдательные корреляционные исследования по усмотрению лечащего врача, которые могут включать исследования методом количественной ОТ-ПЦР на присутствие CD19-экспрессирующи клеток ОЛЛ/лимфомы и/или адоптивно перенесенных Т-клеток; ФДГ-ПЭТ и/или КТ-сканирование; исследование костного мозга для оценки специфической для заболевания патологии; биопсия лимфатических узлов; и/или долгосрочные наблюдения согласно рекомендациям Консультативного комитета FDA по модификаторам биологического ответа, которые относятся к исследованиям переноса генов. Иммуносупрессивные лекарственные средства также применяют по усмотрению лечащего врача. По существу аналогичный способ может быть использован для лечения других заболеваний с применением аллогенных иммунных клеток (*например*, Т-клеток), экспрессирующих SIR согласно настоящему описанию, где SIR нацелен на антиген или антигены, экспрессируемые на вызывающих заболевание или ассоциированных с заболеванием клеток.

[00626] Артериальная печеночная инфузия SIR-T-клеток.

Наряду с внутривенной инфузией может осуществляться внутриартериальная инфузия SIR-T-клеток для обеспечения высокой концентрации SIR-T-клеток в локальной области или органе, вовлеченных в заболевание. В примере ниже указанный способ применяют у пациента с метастазами в печени рака желудочно-кишечного тракта, который экспрессирует фолатный рецептор альфа (FR1). По существу аналогичный способ может быть использован для внутриартериальной инфузии SIR-T-клеток, нацеленных на другие опухолевые антигены.

[00627] При включении в исследование проводят картирующую ангиографию, используя доступ через правую общую бедренную артерию. Гастродуоденальную и правую желудочную артерии, наряду с другими потенциальными источниками внепеченочной перфузии, эмболизируют микроспиралями. Такую же процедуру с артериальным доступом проводят для введения Т-клеток, экспрессирующих SIR CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276]. Т-клетки берут у пациента на 0 день, инфицируют кодирующим SIR лентивирусом и размножают согласно описанию в предыдущих примерах. SIR-T-клетки вводят с эскалацией дозы на 14 день (10^8 SIR-T-клетки), 28 день (10^9 SIR-T-клетки) и 44 день (10^{10} SIR-T-клетки). SIR-T-клетки инъецируют вручную с помощью шприца объемом 60 $см^3$ со скоростью <2 $см^3$/секунду. Общий объем инфузии составляет приблизительно 100 $см^3$. Ангиографию с калиброванным уровнем контраста проводят после первой инфузии 50 $см^3$ и по завершении инфузии SIR-T для подтверждения сохранности артериального кровотока. По возможности инфузию проводят в собственную печеночную артерию. У некоторых пациентов наблюдается аберрантная анатомия печеночных артерий, при которой правая или левая печеночная артерия не отходит от собственной печеночной артерии. В таких случаях дозу SIR-T-клеток разделяют на основании расчета объема долей. В таких случаях разделенные дозы доставляют по отдельности в правую и левую печеночные артерии для обеспечения пропорциональной доставки SIR-T в обе доли печени.

[00628] Клиническую оценку осуществляют в момент включения

в исследование, в дни инфузии и на 1, 2, 4 и 7 дни после инфузии. Плановые оценки с визуализацией, включающие МРТ и ПЭТ обследования печени, предусматривают в пределах месяца до первой инфузии, а затем в пределах месяца после последней инфузии SIR-Т-клеток. Радиолог-исследователь (BS) оценивает ответы в соответствии с модифицированной шкалой RECIST (mRECIST) и иммуноопосредованными критериями ответа (Wolchok *et al.*, 2009, Clin Cancer Res, 15:7412-7420). Чрескожную биопсию проводят до лечения и через три недели после введения последней дозы. Работающий с маскированными данными патолог оценивает некроз и фиброз опухолей по образцам биопсии. Оценку безопасности осуществляют согласно протоколу. Для оценки тяжести нежелательных явлений используют общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института онкологии США, версию 3.0.

[00629] Внутрибрюшинное введение SIR-Т-клеток. SIR-Т-клетки могут также быть введены внутрибрюшинно, по существу согласно описанию в источнике: Koneru M et al (Journal of Translational Medicine; 2015; 13:102). В примере ниже указанный подход применяют у пациентов с раком яичников, который экспрессирует фолатный рецептор альфа (FR1), с перитонеальным вовлечением. По существу аналогичный способ может быть использован для внутрибрюшинной инфузии SIR-Т-клеток, нацеленных на другие опухолевые антигены.

[00630] Пациентам с рецидивирующим высокозлокачественным серозным раком яичников предлагают подписать информированное согласие на скрининг для тестирования рака на экспрессию FR1. В случае подтверждения экспрессии FR1 с помощью иммуногистохимического исследования из периферической крови пациентов получают продукт лейкофереза. Из продукта лейкофереза удаляют примесь избыточных тромбоцитов и эритроцитов, и продукт замораживают. В фазе лечения указанного исследования продукт лейкофереза размораживают и промывали. Затем выделяют CD3+ Т-клетки из размороженного продукта лейкофереза путем разделения в магнитном поле с применением гранул CD3/CD28. Активированные Т-клетки трансдуцируют лентивирусами с SIR CD8SP-FR1-huMov19-vL-

V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276] и затем размножают с применением протокола размножения с гранулами CD3/CD28.

[00631] Указанное исследование представляет собой клиническое исследование фазы I для тестирования безопасности внутривенной (в/в) и внутрибрюшинной (в/б) инфузии (с предшествующей химиотерапией циклофосфамидом или без нее) генетически модифицированных аутологичных Т-клеток у пациентов с рецидивирующим FR1+ раком яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком. Указанные аутологичные Т-клетки генетически сконструированы для экспрессии SIR CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC(102915-P07) [SEQ ID NO: 1276]. Пациенты с рецидивирующей высокозлокачественной серозной карциномой яичников, первичной перитонеальной карциномой или карциномой фаллопиевых труб, у которых наблюдалась экспрессия антигена FR1, подтвержденная иммуногистохимическим (IHC) анализом консервированных (залитых в парафин) или свежих биоптатов опухолей потенциально подходят для включения в исследование. Только оценки иммунореактивности от умеренной до выраженной (3-5) считают положительными, при этом оценка 3 описана как 51-75% выраженное окрашивание или 51-100% слабое окрашивание, 4 как 76-99% выраженное окрашивание и 5 как 100% выраженное окрашивание. Все пациенты ранее получали химиотерапию в связи с рецидивом; разрешено максимум пять предшествующих линий химиотерапий. Пациенты с другими активными злокачественными новообразованиями, ожидаемой продолжительностью жизни <3 месяцев или оценкой состояния по шкале Карновского (KPS) <70% на момент планируемого лечения не подходят для включения в исследование.

[00632] Для исследования используют дизайн исследования фазы I с эскалацией дозы. Когортам по 3-6 пациентов инфузируют возрастающие дозы модифицированных Т-клеток для установления максимальной переносимой дозы (MTD). Запланировано четыре уровня дозы: 3×10^5, 1×10^6, 3×10^6, и 1×10^7 CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-

F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276] SIR-T-клеток/кг. Когорты I и II получают лечение 3 × 105 CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276] SIR-T-клетками/кг, но пациенты в когорте II также получают лимфодеплетивный циклофосфамид. Когорты II-V получают возрастающие дозы модифицированных Т-клеток после предварительного лечения циклофосфамидом. Лимфодеплетивный циклофосфамид в дозе 750 мг/м^2 вводят за 2-4 дня до начальной инфузии Т-клеток. Используют стандартную схему эскалации дозы 3+3. Если первый уровень дозы превышает MTD, следующая когорта из 3-6 пациентов получает лечение с уровнем дозы (–1) 1 × 10^5 CD8SP-FR1-huMov19-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FR1-huMov19-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (102915-P07) [SEQ ID NO: 1276] SIR-T-клеток/кг без добавления лимфодеплетивного циклофосфамида (когорта-I).

[00633] В/б катетер устанавливают до инфузии Т-клеток. Катетер устанавливают, когда модифицированные Т-клетки подготовлены для введения. Пациентов направляют в стационарное отделение больницы перед первой инфузией SIR Т-клеток и оставляют в стационаре в течение по меньшей мере 3 дней после второй инфузии SIR Т-клеток. Первую когорту пациентов, подлежащих лечению, и первого получающего лечение пациента из каждой последующей когорты направляют в отделение интенсивной терапии (ICU); следующие пациенты могут быть направлены в терапевтический онкологический стационар (в зависимости от клинической оценки, осуществляемой лечащим врачом).

[00634] Пациенты получают одну дозу лимфодеплетивного химиотерапевтического средства циклофосфамида (750 мг/м^2 в/в) за 2-4 дня до начала лечения SIR-модифицированными Т-клетками. Трансдуцированные Т-клетки проходят контроль качества с определением количества, чистоты, жизнеспособности и стерильности перед инфузией. Т-клетки должны отвечать критериям выпуска, в том числе следующим: жизнеспособность >80%, CD3+≥95% и трансдуцированная фракция инфузированной популяции Т-клеток >20% на основе результатов проточно-цитометрического анализа

размноженной популяции Т-клеток. Кроме того, определяют среднюю копийность вектора в трансдуцированных Т-клетках с применением РВ-ПЦР до инфузии, и ее значение должно находиться в диапазоне 0,3-5 копий на клетку; ПЦР используют, чтобы удостовериться в отсутствии репликативно-компетентного лентивируса в трансдуцированных Т-клетках. Все пациенты получают 50% дозы генетически модифицированных Т-клеток внутривенно. Проводят тщательный мониторинг токсичности у пациентов. Через 1-3 дня вводят остальную часть дозы Т-клеток в виде в/б инфузии. По меньшей мере 3 пациента получают лечение с уровнем дозы 1, при этом расширение составляло не более чем 2 пациента в месяц для каждого уровня дозы. Каждый включенный пациент получает лечение не чаще одного раза в неделю. Всех получавших лечение пациентов предыдущей когорты наблюдают на протяжении минимум 4 недель с дня первой инфузии Т-клеток до эскалации в следующей когорте. Ввиду значимого риска нейтропении (АКН $\leq$ 1,000/мм^3) после терапии циклофосфамидом пациенты, получающие лечение циклофосфамидом, могут получать поддерживающее лечение факторами роста по усмотрению исследователей (в виде либо одной подкожной инъекции пэгфилграстима, либо подкожного введения филграстима в течение 3 последовательных дней).

[00635] Образцы крови берут у всех пациентов до и после лечения для оценки токсичности, терапевтических эффектов и выживаемости генетически модифицированных Т-клеток. Образцы крови после лечения берут приблизительно через 1 час, 1 день и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 12 недель после инфузии Т-клеток, а затем ежемесячно до истечения 1 года, затем ежегодно до истечения 15 лет после инфузии Т-клеток. При наличии технической возможности у пациентов могут также быть взяты образцы асцитной жидкости до терапии циклофосфамидом или Т-клетками (в зависимости от того, что проводится в первую очередь), а также во время последующего наблюдения. Пациенты проходят КТ-сканирование приблизительно через 6 недель, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев после инфузии Т-клеток, и позже, при наличии клинических показаний.

[00636] Применение SIR-T-клеток для внутриопухолевой инъекции. SIR-T-клетки могут также быть введены внутрь опухолей, по существу согласно описанию в источнике: Brown CE, et al, Clin Cancer Res. 2015 September 15; 21(18): 4062-4072. В примере ниже указанный подход применяют у пациентов с рецидивирующей глиобластомой (GBM), которая экспрессирует IL13Ra2. По существу аналогичный способ может быть использован для внутриопухолевой инъекции SIR-T-клеток, нацеленных на другие опухолевые антигены.

[00637] Пилотное исследование безопасности и осуществимости проводят для тестирования экспрессирующих SIR CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (051816-Y03) [SEQ ID NO: 1306] T-клеток при рецидивирующей GBM. Все участвующие пациенты должны подписать информированное согласие. Клинический протокол должен быть одобрен Экспертным советом Университета Южной Калифорнии, осуществлен в соответствии с досье исследуемого нового лекарственного препарата, и зарегистрирован на ClinicalTrials.gov. Для включения в исследование подходят взрослые пациенты (18-70 лет) с рецидивирующей или рефрактерной унифокальной супратенториальной глиомой III или IV степени, у которых не наблюдается сообщения опухолей с желудочками/ путями СМЖ и опухоли подходят для резекции. Участие в указанном исследовании не зависит от статуса опухолевого антигена IL13Rα2 (или IL13Ra2). Пациентов включают после первоначального определения диагноза высокозлокачественной глиомы (III или IV степени по классификации ВОЗ); в этот момент у пациентов проводят лейкоферез для взятия мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Указанные клетки используют для конструирования T-клеток для экспрессии SIR CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (051816-Y03) [SEQ ID NO: 1306], содержащего ген устойчивости к пуромицину (PAC), путем инфекции соответствующим лентивирусным вектором согласно описанию в примерах выше. Как вариант, SIR-T-клетки могут быть получены путем инфекции ретровирусным вектором, или применения транспозона «Спящая

красавица», или путем трансфекции IVT мРНК. Затем прошедшие тестирование для выпуска терапевтические SIR-T-клетки криоконсервируют и помещают на хранение для последующего использования. При первом рецидиве опухоли участнику исследования проводят резекцию опухоли одновременно с установкой резервуара Рикхема/катетера. Одновременно размораживают терапевтические SIR-T-клетки, повторно размножают *in vitro* с использованием быстрого протокола размножения на основе гранул CD3/CD28. После восстановления после хирургического вмешательства и проведения следующей МРТ-визуализации после исходной, SIR CD8SP-IL13Ra2-hu107-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-IL13Ra2-hu107vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (051816-Y03) [SEQ ID NO: 1306] вводят прямо в резекционную полость через постоянный катетер, по существу согласно описанию (Brown CE, et al, Clin Cancer Res. 2015 September 15; 21(18): 4062-4072). Клетки вручную инъецируют в резервуар Рикхема, используя иглу-бабочку 21 размера для доставки объема 2 мл в течение 5-10 минут, с последующим промыванием 2 мл физиологического солевого раствора без консервантов в течение 5 минут. Протокол плана лечения содержит график эскалации дозы у одного пациента, целью которого является внутричерепное введение 12 доз CAR T-клеток на протяжении периода 5 недель, включающий еженедельные циклы лечения. Во время циклов 1, 2, 4 и 5 инфузии T-клеток проводят на 1, 3 и 5 дни недели цикла, а неделя 3 представляет собой цикл отдыха. В целях безопасности в цикле 1 авторы изобретения используют стратегию эскалации дозы у одного пациента, с дозами SIR T-клеток 10^7, 5×10^7 и 10^8 клеток на инфузию, которые вводят на 1, 3 и 5 дни, соответственно, за которыми следуют еще 9 инфузий SIR T-клеток по 10^8 клеток на протяжении 4 недель. Визуализацию для оценки ответа проводят во время цикла отдыха на 3 неделе, а также после 5 недели. Для мониторинга токсичности и отчетов о нежелательных явлениях использовали рекомендации, приведенные в Общих критериях токсичности Национального Онкологического Института, версия 2.0 (https://ctep.ifo.nih.gov/l).

[00638] Применение SIR-T-клеток для очищения ex-vivo препарата костного мозга или стволовых клеток периферической крови перед трансплантацией. SIR T-клетки могут применяться для очищения препарата костного мозга или стволовых клеток периферической крови от раковых клеток перед трансплантацией стволовых клеток. В примере ниже экспрессирующие SIR CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (092916-E07) [SEQ ID NO: 1253] T-клетки используют для очищения костного мозга или стволовых клеток периферической крови, полученных от пациента с множественной миеломой, перед аутологичной трансплантацией стволовых клеток (или костного мозга).

[00639] Пациент проходит лейкоферез для взятия мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). T-клетки очищают с применением гранул CD3. Указанные клетки используют для конструирования T-клеток для экспрессии SIR CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (092916-E07) [SEQ ID NO: 1253], содержащего ген устойчивости к пуромицину (PAC), после инфекции соответствующим лентивирусным вектором согласно описанию в предшествующих примерах. Указанный SIR нацелен на CS1, антиген, экспрессируемый на клетках миеломы. SIR-T-клетки, экспрессирующие CD8SP-CS1-huLuc90-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-huLuc90-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (012716-A02) [SEQ ID NO: 1254], CD8SP-CD138-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-CD138-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100815-A05) [SEQ ID NO: 1236] или CD8SP-GPRC5D-ET150-5-vL-Myc2-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-GPRC5D-ET150-5-vH-Myc4-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (100616-C03) [SEQ ID NO: 1285], используют в качестве альтернативы или в комбинации с описанными выше SIR-T-клетками, нацеленными на CS1. Согласно альтернативному варианту SIR-T-клетки могут быть получены после инфекции ретровирусным вектором или применения транспозона «Спящая красавица», или путем трансфекции IVT мРНК. Затем прошедшие тестирование для выпуска терапевтические SIR-T-клетки криоконсервируют и помещают на хранение для использования позднее, или используют в свежем виде. Продукты клеток костного мозга и клеток-предшественников

периферической крови собирают у пациента с множественной миеломой с применением стандартных процедур. Для мобилизации стволовых клеток периферической крови пациенты получают 3 г/м^2 циклофосфамида, а затем 10 мкг/кг G-CSF подкожно каждый день, начиная через 24 ч после введения циклофосфамида до завершения афереза. Стволовые клетки периферической крови собирают после того, как количество CD34+-клеток в периферической крови достигает 15 клеток/мкл. Цель взятия заключается в обработке трех объемов крови в день до тех пор, пока не будет достигнут минимум 2,0 ×10^6 CD34+ клеток/кг после обработки. Продукты костного мозга и стволовых клеток периферической крови необязательно истощают по эритроцитам и/или обогащают по экспрессирующим CD34 клеткам с применением системы CliniMACS Prodigy® от Miltenyi Biotec, следуя рекомендациям производителя. Указанные продукты, свежие или криоконсервированные, используют для очищения ex vivo. Для очищения продукты костного мозга и стволовых клеток периферической крови культивировали совместно с размороженными SIR-T-клетками при соотношении эффекторных клеток к целевым в диапазоне от 5:1 до 30:1 в течение 4-24 часов в среде XVIVO (Lonza) с добавлением 100 МЕ рекомбинантного IL2 человека. Клетки культивируют при 37°C, в увлажненном инкубаторе с 5% CO^2. В конце периода совместного культивирования аликвоту клеток отбирают для тестирования стерильности и качества (в том числе измерения КОЕ-ГМ и проточной цитометрии для подсчета положительных по CD34 и CD138 клеток). остальную часть образца вводят внутривенно пациенту, ранее получавшему миелоаблативную химиотерапию (*например*, высокодозный мелфалан в виде двух отдельных доз по 70 мг/м^2 в общей дозе 140 мг/м^2).

[00640] Применение ауто-SIR для подавления аутоиммунных заболеваний. Пациентов с обыкновенной пузырчаткой включают в клиническое исследование для тестирования безопасности и эффективности SIR, содержащего внеклеточный домен Dsg3. Пациентов включают после диагностирования обыкновенной пузырчатки, резистентной к лечению; в этот момент они проходят лейкоферез для сбора мононуклеарных клеток периферической крови

(МКПК). Указанные клетки используют для конструирования Т-клеток для экспрессии SIR CD8SP-MYC-[hTCRa-T48C-opt1]-F-F2A-SP-Dsg3-ECD-V5-[hTCRb-S57C-opt1]-F-P2A-PAC (SEQ ID NO: 1144) после инфекции соответствующим лентивирусным вектором согласно описанию в примерах выше. Как вариант, SIR-Т-клетки получают после инфекции ретровирусным вектором или применения транспозона «Спящая красавица», или путем трансфекции IVT мРНК. Затем прошедшие тестирование для выпуска терапевтические SIR-Т-клетки криоконсервируют и помещают на хранение для использования в дальнейшем. Пациенты получают одну дозу лимфодеплетивного химиотерапевтического средства циклофосфамида (750 мг/м^2 в/в) за 2-4 дня до начала лечения модифицированными SIR Т-клетками. Перед инфузией проводили тестирование качества трансдуцированных Т-клеток, в том числе их количества, чистоты, жизнеспособности и стерильности. Доза SIR-Т-продукта может варьировать от 1 × 10^4 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг до 5 × 10^9 SIR^{+ve} CD3 клеток/кг согласно протоколу исследования. SIR-Т-продукт может вводиться в виде единственной инфузии или быть разделен на несколько инфузий. Участники исследования могут получать предварительное лечение 15 мг/кг ацетаминофена п/о (максимум 650 мг) и 0,5-1 мг/кг дифенгидрамина в/б (максимальная доза 50 мг) по меньшей мере за 30 минут до инфузии SIR-Т-клеток. Затем могут быть проведены клинические и лабораторные наблюдательные корреляционные исследования по усмотрению лечащего врача.

[00641] Ряд вариантов реализации был представлен выше для иллюстрации настоящего изобретения. В приведенной ниже формуле изобретения более подробно изложена суть предложенного авторами изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. По меньшей мере один рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один синтетический иммунный рецептор (SIR), содержащий:

(a) константную цепь Т-клеточного рецептора (TCR), имеющую последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3010 и содержит одну или более мутаций в положениях 48, 61, 91, 92, 93 и/или 94, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(ii) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3024 и содержит одну или более мутаций в положениях 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(iii) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3025 и содержит одну или более мутаций в положении 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(iv) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3046, 3047 или 3048, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(v) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3049, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(vi) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3051 или 3052, и может содержать необязательный вспомогательный модуль; и

(vii) димерной комбинации двух константных цепей TCR, выбранных из (i) и (ii), (i) и (iii), (iv) и (ii), (iv) и (iii), и (v) и (vi);

(b) необязательный линкер; и

(c) один или более не встречающихся в природе

антигенсвязывающих доменов TCR, соединенных с (a), выбранной из группы, состоящей из:

(1) антитела;

(2) фрагмента антитела (*например*, Fv, Fab, (Fab')2);

(3) вариабельной области тяжелой цепи антитела (домена vH) или его фрагмента;

(4) вариабельной области легкой цепи антитела (домена vL) или его фрагмента;

(5) одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) или его фрагмента;

(6) однодоменного антитела (SDAB) или его фрагмента;

(7) домена VHH верблюдовых или его фрагмента;

(8) мономерной вариабельной области антитела;

(9) неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, такого как дарпин (DARPIN), аффителло, аффилин, аднектин, аффитин, белок «OBody», белок типа «repebody», финомер, альфателло, авимер, атример, центирин, пронектин, антикалин, домен Куница, белок с Arm-повторами, или его фрагмента;

(10) рецептора или его фрагмента;

(11) лиганда или его фрагмента;

(12) биспецифического антитела, фрагмента антитела, scFV, vHH, SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, рецептора или лиганда; и

(13) аутоантигена или его фрагмента,

при этом мутации (a)(i) -(a)(iii) и димер (a)(vii) обеспечивают разнообразие аффинности связывания с целевым антигеном антигенсвязывающего домена, которая по меньшей мере на 5% выше аффинности связывания cTCR, содержащего такой же связывающий домен; при этом указанный синтетический иммунный рецептор при экспрессии в лимфоците, экспрессирует и указанный антигенсвязывающий домен, и указанную константную цепь Т-клеточного рецептора в одной или более непрерывных цепях на поверхности лимфоцитов, со стимуляцией таким образом активации, пролиферации, секреции цитокинов и/или модуляции (индукции или подавления) киллинга целевых клеток лимфоцитами; которые

обладают рестриктированной по MHC и нерестриктированной по MHC специфичностью в отношении типа антител при связывании указанного экспрессированного антигенсвязывающего домена с его антигеном.

2. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, содержащий константные цепи TCR по (a)(vii), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

- вариабельных областей тяжелых и легких цепей антитела или его фрагментов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена, таких, что при их экспрессии одна из указанных тяжелых и легких цепей указанного антитела или его фрагментов присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных тяжелых и легких цепей указанного антитела или его фрагмента присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных scFv присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных scFv присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух фрагментов антитела, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных фрагментов антител присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных фрагментов антител присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных фрагментов SDAB присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной

области, а другой из указанных фрагментов SDAB присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух доменов VHH верблюдовых, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных доменов vHH присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из доменов vHH присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолда, специфические в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов присоединяется к одному из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолд-доменов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух рецепторов или их фрагмента, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных рецепторов или его фрагмент присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных рецепторов или его фрагмент присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух лигандов или их фрагмента, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных лигандов или его фрагмент присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных лигандов или его фрагмент присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей.

- двух структурно раздельных антигенсвязывающих фрагментов, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из

указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух связывающих фрагментов, один или оба из которых являются биспецифическими или мультиспецифическими, таких, что при их экспрессии один из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

- двух аутоантигенов или их фрагмента, таких, что при их экспрессии один из указанных аутоантигенов или их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных аутоантигенов или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей; и

- двух vL или их фрагмента, таких, что при их экспрессии одна из указанных vL или их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных vL или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей; и

- двух vH или их фрагмента, таких, что при их экспрессии одна из указанных vH или один из их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных vH или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей.

3. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, содержащий константные цепи TCR из (a)(iv), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

- вариабельной области тяжелой цепи (vH) антитела или ее фрагмента, специфической(ого) в отношении заранее заданного целевого антигена;

- вариабельной области легкой цепи (vL) антитела или ее фрагмента, специфической(ого) в отношении заранее заданного целевого антигена;

- одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) или его фрагмента, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- фрагмента антитела (*например*, Fv, Fab, (Fab')2), специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- домена VHH верблюдовых, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- рецепторов или их фрагмента, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- лигандов или их фрагмента, специфических в отношении заранее заданных целевых антигенов;

- биспецифического антитела, фрагмента антитела, -scFV, -vHH, -SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, рецептора или лиганда, специфического в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов; и

- аутоантигена или его фрагмента.

4. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, содержащий:

полинуклеотид, кодирующий (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

- вариабельной области тяжелой цепи (vH) антитела, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- вариабельной области легкой цепи (vL) антитела, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv),

специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- фрагмента антитела (*например,* Fv, Fab, (Fab')2), специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

- фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- домена VHH верблюдовых, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

- рецепторов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена, или их фрагментов;

- лигандов, специфических в отношении заранее заданных целевых антигенов, или их фрагментов;

- биспецифического антитела, фрагмента антитела, -scFV, -vHH, -SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, рецептора или лиганда, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов; и

- аутоантигена или его фрагмента.

5. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR, представляет собой кодон-оптимизированную последовательность.

6. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (a), кодирует константную цепь или цепи TCR, содержащую(ие) мутации, которые усиливают экспрессию и/или спаривание константных цепей TCR, и снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

7. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (a), содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую 1-40 модификаций относительно последовательности нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 730-743, или последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательностям нуклеиновых кислот из SEQ ID NO: 730-743, которая при этом способна к димеризации с цепью TCRβ1 или TCRβ2.

8. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (b) или (c), содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую 1-40 модификаций относительно последовательности нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 744-765, или последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательностям нуклеиновых кислот из SEQ ID NO: 744-765, которая при этом способна к димеризации с цепью TCRα.

9. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (v), содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую 1-40 модификаций относительно последовательности нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 769-770, или последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательностям нуклеиновых кислот из SEQ ID NO: 769-770, которая при этом способна к спариванию с цепью TCRδ.

10. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (vi), содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую 1-40 модификаций относительно последовательности нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 771-772, или последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательностям нуклеиновых кислот из SEQ ID NO: 771-772, которая при этом способна к димеризации с цепью TCRγ.

11. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий константную цепь TCR по (iv), содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую 1-40 модификаций относительно последовательности нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 766-768, или последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательностям нуклеиновых кислот из SEQ ID NO: 766-768, которая при этом способна к димеризации с цепью TCRβ1 или TCRβ2.

12. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с одним или более из

ассоциированных с заболеванием антигенов, выбранных из группы, состоящей из: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемым CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100

(gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов (BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого T-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва

транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut-hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tn Ag, CSPG4-HMW-MAA,

Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, GD3, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1(TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости и антигена, распознаваемого антителом TNT.

13. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат антитело, фрагмент антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), домен vH или vL, домен vHH верблюдовых, неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие скаффолды, такие как дарпины, аффитела, аффилины, аднектины, аффитины, белки OBody («OBodies»), белки Repebody («repebodies»), финомеры, альфатела, авимеры, атримеры, центирины, пронектины, антикалины, домены Куница, белки с Arm-повторами, рецептор или лиганд.

14. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

(i) вариабельной области тяжелой цепи (vH), кодируемой полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 226-400 или 10203-10321, или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(ii) вариабельной области легкой цепи (vL), кодируемой полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID

NO 16-191 или 10085-10202 или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(iii) одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), кодируемого полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 488-657, 10346-10400 или 18098-18160, или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(iv) домена VHH верблюдовых, кодируемого полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 421-445 или 10322-10337, или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(v) неиммуноглобулинового скаффолда, кодируемого полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 439-443 или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном.

(vi) рецептора, кодируемого полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 456-468 или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным, который кодирует полипептид, который связывается со своим когнатным партнером; и

(vii) лиганда, кодируемого полинуклеотидом, имеющим последовательность из любой из SEQ ID NO 476-486 или 10402-10404, или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным, который кодирует полипептид, который связывается со своим когнатным партнером.

15. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат одну или более из областей легких цепей, определяющих комплементарность выбранному целевому антигену, представленных в любой из SEQ ID No: 13999-14879 или 14880, и/или одну или более из областей тяжелых цепей, определяющих комплементарность выбранному целевому антигену,

представленных в любой из SEQ ID No: 14881-15761 или 15762.

16. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат вариабельный домен легкой цепи (vL), содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2307-2482 или 12042-12159, включающую до 10 консервативных замен аминокислот, и/или вариабельный домен тяжелой цепи (vH), содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2506-2680 или 12160-12278, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

17. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат одну или более из областей vHH верблюдовых, определяющих комплементарность выбранному антигену, представленных в любой из SEQ ID No:2701-2725 или 12279-12294, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

18. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, включающей до 10 консервативных замен аминокислот.

19. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат домены scFv, содержащие одну или более определяющих комплементарность областей легкой цепи вариабельного домена легкой цепи (vL), содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO: 2307-2482 или 12042-12159, и одну или более определяющих комплементарность областей тяжелой цепи вариабельного домена тяжелой цепи (vH), содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO: 2506-2680 или 12160-12278.

20. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат фрагмент scFv с

последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, каждая из которых содержит до 10 консервативных замен аминокислот.

21. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат один или более рецепторов, содержащих последовательности аминокислот из любой из SEQ ID No: 2736-2748, содержащие до 10 консервативных замен аминокислот.

22. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат один или более лигандов, содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

23. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат внеклеточный домен CD16A, NKG2D, CD4, PD1, десмоглеина 3 (Dsg3) или CD4-DC-SIGN.

24. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат внеклеточный домен, выбранный из внеклеточных доменов одного или более из hTPO, mTPO, цепи CGHα, цепи CGHβ, цепи FHβ, цепи LHβ, цепи TSHβ, APRIL или их комбинации.

25. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат

любой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), содержащий последовательность из любой из SEQ ID No:2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот, и

a) любой vHH верблюдовых, представленный в любой из SEQ ID No: 2701-2725 или 12279-12294, включающий до 10 консервативных замен аминокислот, или

b) любые неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот; или c) любой внеклеточный домен рецептора, содержащий последовательности аминокислот из любой из SEQ ID No: 2736-2748, включающий до 10 консервативных замен аминокислот; или

d) любой внеклеточный домен лиганда, содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

26. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат

vHH верблюдовых, представленных в любой из SEQ ID No:2701-2725 или 12279-12294, включающий до 10 консервативных замен аминокислот, и

a) любой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), содержащий последовательность из любой из SEQ ID No:2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот, или

b) любые неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, включающие до 10 консервативных замен аминокислот; или

c) любой внеклеточный домен рецептора, содержащий последовательности аминокислот из любой из SEQ ID No: 2736-2748, включающий до 10 консервативных замен аминокислот; или

d) любой внеклеточный домен лиганда, содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающий до 10 консервативных замен аминокислот.

27. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR необязательно соединены с каждой из цепей константной области TCR линкерной областью, при этом нуклеиновая кислота указанной линкерной области кодирует последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей

из SEQ ID NO: 2981-3003, и любой их комбинации, или последовательность, по меньшей мере на 98% идентичную указанной; или указанный линкер кодирует последовательность нуклеиновой кислоты, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 701-725, или последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным.

28. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR обладают аффинностью связывания со своим целевым антигеном, по меньшей мере в 5 раз меньшей по сравнению с аффинностью антитела, из которого они получены.

29. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный полинуклеотид, кодирующий SIR, дополнительно содержит лидерную последовательность или сигнальный пептид, который(ая) находится на N-конце каждой цепи и содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9 и 10.

30. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полинуклеотид кодирует два SIR.

31. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 30, отличающийся тем, что указанный полинуклеотид кодирует два SIR, которые соединены последовательностями нуклеотидов, кодирующими расщепляемый линкер.

32. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой саморасщепляющийся расщепляемый линкер.

33. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой что-либо одно или более из линкера 2A, 2A-подобного линкера или их функционального эквивалента.

34. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой что-либо одно или более из линкера T2A, P2A, F2A, линкера E2A или их функционального эквивалента.

35. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся

тем, что указанный расщепляемый линкер содержит последовательность из любой одной или более последовательностей SEQ ID No: 780-785.

36. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся тем, что последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, необязательно предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая сайт расщепления фурина или сайт, подобный сайту расщепления фурина, или его функциональный эквивалент.

37. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 36, отличающийся тем, что указанный сайт расщепления фурина, предваряющий расщепляемый линкер, содержит последовательность из любой одной или более последовательностей SEQ ID No: 788-790.

38. Рекомбинантный полинуклеотид по любому из пп. 31-37, отличающийся тем, что последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая гибкий линкер.

39. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 38, отличающийся тем, что указанный гибкий линкер, предваряющий указанный расщепляемый линкер, кодирует один или более линкеров из линкера Ser-Gly, линкера Ser-Gly-Ser-Gly или их функциональных эквивалентов.

40. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 39, отличающийся тем, что указанный гибкий линкер, предваряющий указанный расщепляемый линкер, содержит последовательность из SEQ ID No: 786 или 787.

41. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 38, отличающийся тем, что за последовательностями полинуклеотидов, кодирующими сайт расщепления фурина, следует полинуклеотид, кодирующий гибкий линкер, за которым следует полинуклеотид, кодирующий расщепляемый линкер, с образованием таким образом порядка: сайт расщепления фурина-гибкий линкер-расщепляемый линкер.

42. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 31, отличающийся тем, что полинуклеотид, кодирующий указанный расщепляемый линкер, располагается перед последовательностью, кодирующей лидерную последовательность (сигнальный пептид), кодирующую

второй SIR.

43. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные SIR могут быть разработаны таким образом, чтобы обеспечивать разнообразие аффинности связывания в отношении выбранного антигена.

44. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанные SIR содержат вспомогательный модуль.

45. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 44, отличающийся тем, что указанный вспомогательный модуль содержит домен CD3z.

46. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 45, отличающийся тем, что константная цепь TCR выбрана из группы, состоящей из:

(viii) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 12401, или 12402, или 12403, или 12408, или 12409;

(ix) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 12421, или 12422, или 12423, или 12427, или 12428; и

(x) димерной комбинации двух константных цепей TCR из (viii) и (ix).

47. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD19.

48. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 47, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2318-2324, 12060-12068, 12108, 12127 или 12156, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2517-2523, 12178-12186, 1227, 12246 или 12275, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по

меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 12288; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2770-2774, 12325, 12308, 18162-18170 или 12354.

49. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 47, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3135-3235, 3250-3346, 3396, 3401-3403, 3406, 3429-3432, 3435-3439, 3540, 3855-3859, 12431-12489, 12491-12493, 12495-12530, 12534, 13195-13203, 13250, 13267, 13289, 13429-13437, 13483, 13501 и 13523.

50. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD20.

51. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 50, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2325-2326, 12069-12077 или 12078, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2524-2525, 12187-12195 или 12196, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 12289 или 12290; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2787-2788, 18177-18186 или 18187.

52. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 50, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует

полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3263, 3348, 3456-3457, 3876-3877, 12464-12465, 12477-12482, 12492, 12534, 13204-13213, 13438-13446 и 13447.

53. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD22.

54. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 53, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2327-2329, 12122-12126 или 12132, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2526-2528, 12241-12245 или 12251, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2789-2791, 12320-12330 или 18188.

55. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 53, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3332, 3433, 3458-3460, 3878-3880, 12483, 12485, 12488-12490, 13241-13245, 13268, 13475-13479 и 13502.

56. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с BCMA.

57. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 56, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2310-2313,

12046-12048, 12118-12119, 12139-12145 или 12146, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2509-2512, 12164-12166, 12237-12238, 12258-12264 или 12265, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 12279-12281, 12283-12285, 12287, 12291-12292, 12293 или 12294; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2780-2783, 12237-12344, 18174-18175 или 18176.

58. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 56, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3445-3449, 3866-3869, 12463, 12533, 12535-12536, 13181-13183, 13261-13262, 13277-13284, 13415-13417, 13495-13496, 13511-13517 и 13518.

59. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с MPL.

60. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 59, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2414-2421, 12120, 12128 или 12129, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2611-2618, 12239, 12247 или 12248, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2871-2878, 12326-12327 и 12318.

61. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 59, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3347, 3373, 3427-3428, 3495, 3556-3562, 3979-3985, 4025, 12454, 12456, 12458, 12462, 12532, 13259, 13265-13266, 13493, 13499 и 13500.

62. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CS1.

63. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 62, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2355-2358, 12090-12094 или 12095, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2553-2555, 12209-12213, или 12214, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2817-2819, 18211-18215 или 18216.

64. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 62, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3376, 3487-3489, 3907-3909, 12455, 12457, 12459, 12461, 12476, 13226-13231, 13460-13464 и 13465.

65. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD33.

66. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 65, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2336-2337, 12079-12084 или 12085, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2535-2536, 12197-12202 или 12203, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2795-2796, 18189-18193 или 18194.

67. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 65, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3464-3465, 3884-3885, 12460, 12473, 12479, 13214-13220, 13448-13453 и 13454.

68. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD123.

69. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 68, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2315, 2472, 12049-12058 или 12059, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2514, 2670, 12167-12176 или 12177, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных

полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2716 или 2717; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2801, 2929, 18196-18205 или 18206.

70. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 68, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3266-3267, 3366-3368, 3375, 3378, 3405, 3409, 3434, 3470, 3492-3497, 3617, 3890, 3912-3913, 4041, 12480, 13184-13194, 13418-13427 и 13428.

71. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с фолатным рецептором 1.

72. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 71, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична 2373 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2570 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2833.

73. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 71, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 3511 и 3928.

74. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе

антигенсвязывающих доменов TCR связываются с мезотелином.

75. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 74, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2413, 12154 или 12155, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2609-2610, 12273 или 12274, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2713-2714 или 2725; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2870, 2899, 12352 или 12353.

76. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 74, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 3414, 3419, 3554, 3585, 3976, 4008, 13287-13288, 13521 и 13522.

77. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с IL13Ra2.

78. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 77, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2399 или 2400, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2595 или 2596,

или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2858 или 2859.

79. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 77, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3541-3542, 3963 и 3964.

80. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с CD138.

81. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 80, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2316 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2515 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2802.

82. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 80, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3268, 3374, 3404, 3471 и 3891.

83. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с TCRgd.

84. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 83, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по

меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2449 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2646 или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в указанной последовательности; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 2907.

85. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 83, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3594 и 4017.

86. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с TCRB1.

87. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 86, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2445 или 2446, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2642 или 2643, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2903 или 2904.

88. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 86, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3590-3591, 4013 и 4014.

89. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе

антигенсвязывающих доменов TCR связываются с TCRB2.

90. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 89, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2447 или 2448, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов;

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2644 или 2645, или любой определяющей комплементарность области (CDR), содержащейся в любом из вышеперечисленных полипептидов; и

- полипептида, содержащего последовательность, которая по меньшей мере на 98% идентична любой из SEQ ID NO: 2905 или 2906.

91. Рекомбинантный полинуклеотид по п. 89, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный полинуклеотид кодирует полипептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No:3353-3364, 3592-3593, 4015 и 4016.

92. Рекомбинантная экспрессионная система, содержащая рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, который коэкспрессируют с терапевтическим контролем, при этом указанный терапевтический контроль выбран из группы, состоящей из усеченного рецептора эпидермального фактора роста (tEGFR), усеченного рецептора эпидермального фактора роста viii (tEGFRviii), усеченного CD30 (tCD30), усеченного BCMA (tBCMA), усеченного CD19 (tCD19), CD34, тимидинкиназы, цитозиндезаминазы, нитроредуктазы, ксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, каспазы человека 8, каспазы человека 9, индуцируемой каспазы 9 (iCaspase9), пуриновой нуклеозидфосфорилазы, линамаразы/линамарина/глюкозоксидазы, дезоксирибонуклеозидкиназы, пероксидазы хрена (HRP)/индол-3-уксусной кислоты (IAA), гамма-глутамилцистеинсинтетазы, CD20/альфа-CD20, химеры CD34/тимидинкиназа, dox-зависимой каспазы-2, мутантной тимидинкиназы (HSV-TKSR39), системы AP1903/Fas, химерного цитокинового рецептора (CCR), селективного маркера и их комбинаций.

93. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92,

отличающаяся тем, что указанные tEGFR и tEGFRviii связывают что-либо одно или более из рЭФР-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против рЭФР или его фрагмента, или их комбинации.

94. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92, отличающаяся тем, что указанный tCD30 связывает что-либо одно или более из CD30-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD30 или его фрагмента, или их комбинации.

95. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92, отличающаяся тем, что указанный tCD19 связывает что-либо одно или более из CD19-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD19 или его фрагмента, или их комбинации.

96. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92, отличающаяся тем, что указанный CD34 связывает что-либо одно или более из CD34-специфической миРНК, малой молекулы, антитела против CD34 или его фрагмента, или их комбинации.

97. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92, отличающаяся тем, что указанный селективный маркер содержит что-либо одно или более из дигидроксифолатного рецептора (DHFR), мутантного DHFR, метилтрансферазы метилированной ДНК-(белок)-цистеина, инозинмонофосфатдегидрогеназы II (IMDHP2), пуромицинацетилтрансферазы (PAC), гена устойчивости к бластицидину, мутантного кальциневрина/b (Can/b), CNa12, CNb30 или их комбинаций.

98. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92, отличающаяся тем, что указанный CCR содержит что-либо одно или более из (i) цитокина IL-7-линкера-IL-7Ra, (ii) цитокина IL-7-линкера-внеклеточного домена IL-7Ra-трансмембранного домена IL-7Ra-цитоплазматического домена IL2Rβ, (iii) цитокина IL-7-линкера-IL2Rβ; и (iv) их комбинаций.

99. Рекомбинантная экспрессионная система, содержащая рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, который коэкспрессируется вместе со вспомогательным модулем, отличающийся тем, что указанный вспомогательный модуль выбран из группы, состоящей из 41BBL, CD40L, K13, MC159, cFLIP-L/MRITα, cFLIP-p22, HTLV1 Tax, HTLV2 Tax, мутанта HTLV2 Tax-RS, FKBPx2-K13, FKBPx2-HTLV2-Tax,

FKBPx2-HTLV2-Tax-RS, IL6R-304-vHH-Alb8-vHH, IL12f, PD1-4H1 scFV, PD1-5C4 scFV, PD1-4H1-Alb8-vHH, PD1-5C4-Alb8-vHH, CTLA4-Ипилимумаба-scFv, CTLA4-Ипилимумаба-Alb8-vHH, IL6-19A-scFV, IL6-19A-scFV-Alb8-vHH, sHVEM, sHVEM-Alb8-vHH, hTERT, Fx06, CD3z, CD3z-GGGS-41BB, CD3-BBz, CD3-CD28z, слитого белка CD3-CD28-Lck, мшРНК, нацеленной на Brd4, химерного антигенного рецептора (CAR), hTERT, гепариназы, CAR, ингибиторного CAR и их комбинации.

100. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 92 или 99, отличающаяся тем, что рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий SIR, и один или более терапевтический контроль и/или один или более вспомогательный модуль соединены последовательностями нуклеотидов, кодирующими расщепляемый линкер.

101. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 100, отличающаяся тем, что расщепляемый линкер представляет собой саморасщепляющийся расщепляемый линкер.

102. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 101, отличающаяся тем, что последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая сайт расщепления фурина или сайт, подобный сайту расщепления фурина, или его функциональный эквивалент.

103. Рекомбинантная экспрессионная система по п. 100, отличающийся тем, что последовательности полинуклеотидов, кодирующие расщепляемый линкер, необязательно предваряет последовательность нуклеотидов, кодирующая гибкий линкер.

104. По меньшей мере один вектор, содержащий рекомбинантный полинуклеотид по п. 1, отличающийся тем, что указанный вектор выбран из группы, состоящей из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, ретровирусного вектора, бакуловирусного вектора, вектора на основе транспозона «Спящая красавица» и вектора на основе транспозона PiggyBac.

105. Вектор по п. 104, отличающийся тем, что остов указанного вектора имеет последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 870-875 и 876.

106. Вектор по п. 104, содержащий промотор, выбранный из промотора EF-1, промотора генов CMV IE, промотора EF-1a, промотора убиквитина C, промотора MSCV LTR или фосфоглицераткиназного (PGK) промотора.

107. Вектор по п. 106, отличающийся тем, что указанный промотор EF-1 содержит последовательность из SEQ ID NO: 877 или последовательность, на 80-99% идентичную указанной.

108. Вектор по п. 104, отличающийся тем, что указанный вектор представляет собой *in vitro* транскрибируемый вектор, или тем, что указанный вектор дополнительно содержит концевой поли(A)-фрагмент или 3'UTR.

109. По меньшей мере один полипептид, кодируемый по меньшей мере одним рекомбинантным полинуклеотидом по п. 1.

110. Рекомбинантная клетка, которая экспрессирует указанный по меньшей мере один рекомбинантный полинуклеотид по п. 1.

111. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR), содержащий:

(a) константную цепь Т-клеточного рецептора (TCR), имеющую последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из:

(i) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3010 и содержит одну или более мутаций в положениях 48, 61, 91, 92, 93 и/или 94, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(ii) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3024 и содержит одну или более мутаций в положениях 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(iii) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3025 и содержит одну или более мутаций в положении 18, 22, 57, 79, 133, 136 и/или 139, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(iv) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3046, 3047

или 3048, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(v) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3049, и может содержать необязательный вспомогательный модуль;

(vi) последовательности аминокислот, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности SEQ ID NO: 3051 или 3052, и может содержать необязательный вспомогательный модуль; и

(vii) димерной комбинации двух константных цепей TCR, выбранных из (i) и (ii), (i) и (iii), (iv) и (ii), (iv) и (iii), или (v) и (vi);

(b) необязательный линкер; и

(c) один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR, соединенных с (a) выбранной из группы, состоящей из:

(1) антитела;

(2) фрагмента антитела (*например*, Fv, Fab, (Fab')2);

(3) вариабельной области тяжелой цепи антитела (домен vH) или ее фрагмента;

(4) вариабельной области легкой цепи антитела (домен vL) или ее фрагмента;

(5) одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) или его фрагмента;

(6) однодоменного антитела (SDAB) или его фрагмента;

(7) домена VHH верблюдовых или его фрагмента;

(8) мономерной вариабельной области антитела;

(9) неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, такого как дарпин (DARPIN), аффитело, аффилин, аднектин, аффитин, белок «OBody», белок типа «repebody», финомер, альфатело, авимер, атример, центирин, пронектин, антикалин, домен Куница, белок с Arm-повторами или его фрагмент;

(10) рецептора или его фрагмента;

(11) лиганда или его фрагмента;

(12) биспецифического антитела, фрагмента антитела, -scFV, -vHH, -SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего

скаффолда, рецептора или лиганда; и

(13) аутоантигена или его фрагмента,

при этом мутации (a)(i) -(a)(iii) обеспечивают разнообразие аффинности связывания с целевым антигеном антигенсвязывающего домена; и при этом указанный синтетический иммунный рецептор при экспрессии в лимфоците экспрессирует и указанный антигенсвязывающий домен, и указанную константную цепь Т-клеточного рецептора в виде одной или более непрерывных цепей на поверхности лимфоцитов, со стимуляцией таким образом активации, пролиферации, секреции цитокинов и/или модуляции (индукции или подавления) киллинга целевых клеток лимфоцитами, обладающими рестриктированной по МНС или не рестриктированной по МНС антительной специфичностью при связывании указанного экспрессированного антигенсвязывающего домена с его антигеном.

112. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, содержащий константные цепи TCR по (a)(vii), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

-вариабельных областей тяжелых и легких цепей антитела или его фрагментов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена, таких, что при их экспрессии одна из указанных тяжелых и легких цепей указанного антитела или его фрагментов присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных тяжелых и легких цепей указанного антитела или его фрагмента присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанный scFv присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных scFv присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух фрагментов антитела, специфических в отношении одного

или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных фрагментов антител присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных фрагментов антител присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных фрагментов SDAB присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных фрагментов SDAB присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух доменов VHH верблюдовых, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных доменов vHH присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из доменов vHH присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов присоединяется к одному из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолд-доменов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух рецепторов или их фрагмента, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных рецепторов или его фрагмент присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных рецепторов или его фрагмент присоединяется к другой из

указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух лигандов или их фрагмента, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных лигандов или его фрагмент присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных лигандов или его фрагмент присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей.

-двух структурно раздельных антигенсвязывающих фрагмента, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов, таких, что при их экспрессии один из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух связывающих фрагментов, один или оба из которых являются биспецифическими или мультиспецифическими, таких, что при их экспрессии один из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к одной из указанных двух цепей из (a)(vii) указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных антигенсвязывающих фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей;

-двух аутоантигенов или их фрагмента, таких, что при их экспрессии один из указанных аутоантигенов или их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другой из указанных аутоантигенов или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей; и

-двух vL или их фрагмента, таких, что при их экспрессии одна из указанных vL или их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных vL или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-

клеточных константных областей; и

-двух vH или их фрагмента, таких, что при их экспрессии одна из указанных vH или один из их фрагментов присоединяется к одной из (a)(vii) указанных двух цепей указанной Т-клеточной константной области, а другая из указанных vH или их фрагментов присоединяется к другой из указанных двух цепей указанных Т-клеточных константных областей.

113. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, содержащий константные цепи TCR по (a)(iv), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

-вариабельной области тяжелой цепи (vH) антитела или ее фрагмента, специфической(ого) в отношении заранее заданного целевого антигена;

-вариабельной области легкой цепи (vL) антитела или ее фрагмента, специфической(ого) в отношении заранее заданного целевого антигена;

-одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) или его фрагмента, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-фрагмента антитела (*например*, Fv, Fab, (Fab')2), специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-домена VHH верблюдовых, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-рецепторов или их фрагментов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-лиганда или его фрагмента, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-биспецифического антитела, фрагмента антитела, -scFV, -vHH, -SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда,

рецептора или лиганда, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов; и

-аутоантигена или его фрагмента.

114. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, содержащий:

константный домен TCR по (i), (ii), (iii), (iv), (v) или (vi), отличающийся тем, что указанные не встречающиеся в природе связывающие домены TCR выбраны из группы, состоящей из:

-вариабельной области тяжелой цепи (vH) антитела, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-вариабельной области легкой цепи (vL) антитела, специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-фрагмента антитела (*например*, Fv, Fab, (Fab')2), специфического в отношении заранее заданного целевого антигена;

-фрагментов однодоменного антитела (SDAB), специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-доменов VHH верблюдовых, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-неиммуноглобулиновых антигенсвязывающих скаффолдов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена;

-рецепторов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена, или их фрагментов;

-лигандов, специфических в отношении заранее заданного целевого антигена, или их фрагментов;

-биспецифического антитела, фрагмента антитела, -scFV, -vHH, -SDAB, неиммуноглобулинового антигенсвязывающего скаффолда, рецептора или лиганда, специфических в отношении одного или более заранее заданных целевых антигенов; и

-аутоантигена или его фрагмента.

115. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная цепь или цепи TCR содержат мутации, которые усиливают экспрессию и/или спаривание константных цепей TCR, и

снижают их спаривание с эндогенными цепями Т-клеточного рецептора.

116. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная область TCR представляет собой α-цепь TCR-рецептора(Cα), содержащую последовательность аминокислот с 1-40 замен аминокислот или мутаций в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3010-3023, или последовательности, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности аминокислот, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3010-3023.

117. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная область TCR представляет собой β-цепь TCR-рецептора (Cβ), содержащую последовательность аминокислот с 1-40 замен аминокислот или мутаций в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3024-3044, или последовательности, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности аминокислот, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3024-3044.

118. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная область TCR представляет собой γ-цепь TCR-рецептора (Cγ), содержащую последовательность аминокислот с 1-40 замен аминокислот или мутаций в последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3049-3050, или последовательности, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности аминокислот, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3049-3050.

119. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная область TCR представляет собой δ-цепь TCR-рецептора (Cδ), содержащую последовательность аминокислот с 1-40 замен аминокислот или мутаций в последовательности аминокислот, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3051-3052, или

последовательности, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3051-3052.

120. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что константная область TCR представляет собой α-цепь пре-TCR-рецептора(пре-Cα), содержащую последовательность аминокислот с 1-40 замен аминокислот или мутаций в последовательности аминокислот, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3046-3048, или последовательности, которая по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3046-3048.

121. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR связываются с одним или более из ассоциированных с заболеванием антигенов, выбранных из группы, состоящей из: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или

CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена

лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1 или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка A-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut

hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tn Ag, CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, GD3, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости и антигена, распознаваемого антителом TNT.

122. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 121, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат антитело, фрагмент

антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), домен vH или vL, домен vHH верблюдовых, неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие скаффолды, такие как дарпины, аффитела, аффилины, аднектины, аффитины, белки OBody («OBodies»), белки Repebody («repebodies»), финомеры, альфатела, авимеры, атримеры, центирины, пронектины, антикалины, домены Куница, белки с Arm-повторами, рецептор или лиганд.

123. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 121, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR выбраны из группы, состоящей из:

(i) вариабельной области тяжелой цепи (vH), содержащей последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID No:2506-2680 или 12160-12278; или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным, которая кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(ii) вариабельной области легкой цепи (vL), содержащей последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO 2307-2482 или 12042-12159; или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным, которая кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(iii) одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), содержащего последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224; или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(iv) домена VHH верблюдовых, содержащего последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO: 2701-2725 или 12279-12294; или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном;

(v) неиммуноглобулинового скаффолда, кодируемого полинуклеотидом из любой из последовательностей SEQ ID NO 439-443 или последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным; который кодирует полипептид, который связывается со своим антигеном.

(vi) рецептора, содержащего последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO 2736-2748 или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным, которая кодирует полипептид, который связывается со своим когнатным партнером; и

(vii) лиганда, содержащего последовательность, представленную в любой из последовательностей SEQ ID NO 2758-2768 или 12359-12361 или в последовательностях, по меньшей мере на 98% идентичных указанным и, который кодирует полипептид, который связывается со своим когнатным партнером.

124. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат одну или более из областей легких цепей, определяющих комплементарность выбранному целевому антигену, представленных в любой из SEQ ID No:13999-14879 или 14880, и/или одну или более из областей тяжелых цепей, определяющих комплементарность выбранному целевому антигену, представленных в любой из SEQ ID No:14881-15761 или 15762.

125. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат вариабельный домен легкой цепи (vL), содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO:2307-2482 или 12042-12159, включающую до 10 консервативных замен аминокислот, и/или вариабельный домен тяжелой цепи (vH), содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2506-2680 или 12160-12278, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

126. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся

тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат одну или более из областей vHH верблюдовых, определяющих комплементарность выбранному антигену, представленных в любой из SEQ ID No:2701-2725 или 12279-12294, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

127. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат неиммуноглобулиновый антигенсвязывающий домен с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот.

128. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат домены scFv, содержащие одну или более определяющих комплементарность областей легкой цепи вариабельного домена легкой цепи (vL), содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO:2307-2482 или 12042-12159, и одну или более определяющих комплементарность областей тяжелой цепи вариабельного домена тяжелой цепи (vH), содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO: 2506-2680 или 12160-12278.

129. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат фрагмент scFv с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, каждая из которых содержит до 10 консервативных замен аминокислот.

130. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат один или более рецепторов, содержащих последовательности аминокислот из любой

из SEQ ID No: 2736-2748, включающие до 10 консервативных замен аминокислот.

131. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат один или более лигандов, содержащих последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

132. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат внеклеточный домен CD16A, NKG2D, CD4, PD1, десмоглеина 3 (Dsg3) или CD4-DC-SIGN.

133. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат внеклеточный домен, выбранный из внеклеточных доменов одного или более из hTPO, mTPO, цепи CGHα, цепи CGHβ, цепи FHβ, цепи LHβ, цепи TSHβ, APRIL или их комбинации.

134. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат

любой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), содержащий последовательность из любой из SEQ ID No:2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот, и

a) любой vHH верблюдовых, представленный в любой из SEQ ID No:2701-2725 или 12279-12294, включающий до 10 консервативных замен аминокислот, или

b) любые неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, и включающей до 10 консервативных замен

аминокислот; или

c) любой внеклеточный домен рецептора, содержащий последовательности аминокислот из любой из SEQ ID No: 2736-2748, включающие до 10 консервативных замен аминокислот; или

d) любой внеклеточный домен лиганда, содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

135. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR содержат

vHH верблюдовых, представленный в любой из SEQ ID No:2701-2725 или 12279-12294, включающий до 10 консервативных замен аминокислот, и

a) любой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), содержащий последовательность из любой из SEQ ID No:2770-2939, 12303-12357 или 18162-18224, и включающий до 10 консервативных замен аминокислот, или

b) любые неиммуноглобулиновые антигенсвязывающие домены с последовательностью, представленной в любой из SEQ ID No: 2728-2732 или 12296-12301, и включающие до 10 консервативных замен аминокислот; или

c) любой внеклеточный домен рецептора, содержащий последовательности аминокислот из любой из SEQ ID No: 2736-2748, включающие до 10 консервативных замен аминокислот; или

d) любой внеклеточный домен лиганда, содержащий последовательность из любой из SEQ ID NO: 2758-2768 или 12359-12361, включающую до 10 консервативных замен аминокислот.

136. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR необязательно соединены с каждой из цепей константной области TCR линкерной областью, при этом нуклеиновая кислота указанной линкерной области кодирует последовательность аминокислот, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2981-3003 и любой их комбинации, или

последовательность, по меньшей мере на 98% идентичную указанной; или указанный линкер кодирует последовательность нуклеиновой кислоты, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 701-725, или из последовательностей, по меньшей мере на 98% идентичных указанным.

137. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные один или более не встречающихся в природе антигенсвязывающих доменов TCR обладают аффинностью связывания со своим целевым антигеном, по меньшей мере в 5 раз меньшей по сравнению с аффинностью антитела, из которого они получены.

138. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанный полинуклеотид, кодирующий SIR, дополнительно содержит лидерную последовательность или сигнальный пептид, который(ая) находится на N-конце каждой цепи и содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-9 и 10.

139. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанный SIR содержит гетеродимер SIR.

140. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанный полипептид содержит два SIR, которые соединены расщепляемым линкером.

141. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 140, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой саморасщепляющийся расщепляемый линкер.

142. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 140, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой что-либо одно или более из линкера 2A, 2A-подобного линкера или их функционального эквивалента.

143. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 140, отличающийся

тем, что указанный расщепляемый линкер представляет собой что-либо одно или более из линкера T2A, P2A, F2A, линкера E2A или их функционального эквивалента.

144. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 140, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер содержит последовательность из любой одной или более последовательностей SEQ ID No:780-785.

145. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 140, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер необязательно предваряет сайт расщепления фурина или сайт, подобный сайту расщепления фурина, или его функциональный эквивалент.

146. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 145, отличающийся тем, что указанный сайт расщепления фурина, предваряющий расщепляемый линкер, содержит последовательность из любой одной или более последовательностей SEQ ID No:788-790.

147. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по любому из пп. 140-146, отличающийся тем, что указанный расщепляемый линкер предваряет гибкий линкер.

148. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 147, отличающийся тем, что указанный гибкий линкер, предшествующий расщепляемому линкеру, кодирует один или более линкеров из линкера Ser-Gly, линкера Ser-Gly-Ser-Gly или их функционального эквивалента.

149. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 147, отличающийся тем, что указанный гибкий линкер предваряющий расщепляемый линкер, содержит последовательность из SEQ ID No: 786 или 787.

150. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 147, отличающийся тем, что за сайтом расщепления фурина следует гибкий линкер, за которым следует расщепляемый линкер, с образованием таким образом порядка: сайт расщепления фурина-гибкий линкер-

расщепляемый линкер.

151. Выделенный полипептид или полипептидный гетеродимер синтетического иммунного рецептора (SIR) по п. 111, отличающийся тем, что указанные SIR разработаны таким образом, чтобы обладать требуемой аффинностью связывания в отношении выбранного антигена.

152. Иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один полипептид или гетеродимер по п. 111.

153. Иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один рекомбинантный полинуклеотид по п. 1.

154. Иммунная эффекторная клетка или стволовая клетка, содержащая по меньшей мере один вектор по п. 104.

155. Иммунная клетка или стволовая клетка по любому из пп.152-154, отличающаяся тем, что указанная клетка содержит совокупность полипептидов SIR.

156. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 155, отличающаяся тем, что по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR нацелен на антиген, отличный от того, на который нацелен по меньшей мере один другой полипептид SIR.

157. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 155, отличающаяся тем, что по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR нацелен на тот же антиген.

158. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 157, отличающаяся тем, что по меньшей мере один полипептид SIR из указанной совокупности полипептидов SIR отличается аффинностью связывания в отношении антигена, отличной от аффинности по меньшей мере одного другого полипептида SIR.

159. Иммунная клетка или стволовая клетка по любому из пп. 152-154, отличающаяся тем, что указанная иммунная клетка дополнительно содержит по меньшей мере один полипептид химерного антигенного рецептора (CAR).

160. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 159,

отличающаяся тем, что указанный антигенсвязывающий домен полипептида SIR нацелен на антиген, отличный от того, на который нацелен антигенсвязывающий домен указанного полипептида CAR.

161. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 159, отличающаяся тем, что указанный полипептид CAR содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий сигнальный домен, однако не содержит первичного сигнального домена или содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен, однако не содержит костимулирующего сигнального домена.

162. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 161, отличающаяся тем, что указанный полипептид CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из 4-1BB, CD28, CD27 или OX-40, или молекула CAR содержит первичный сигнальный домен, содержащий функциональный сигнальный домен CD3-зета.

163. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 159, отличающаяся тем, что указанный полипептид CAR представляет собой ингибиторный полипептид CAR, содержащий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный домен ингибиторной молекулы, выбранной из группы, состоящей из: PDl, PD-Ll, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5.

164. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 159, отличающаяся тем, что указанный полипептид CAR дополнительно содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен и/или внутриклеточный сигнальный домен, отличающийся тем, что указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный сигнальный домен, содержащий функциональный домен CD3-зета, и костимулирующий сигнальный домен, содержащий функциональный домен 4-1BB или CD28, или оба указанных домена.

165. Иммунная клетка или стволовая клетка по п. 159, отличающаяся тем, что указанный полипептид CAR содержит последовательность аминокислот, представленную в SEQ ID NO: 3077 - SEQ ID NO: 3083.

166. Иммунная клетка или стволовая клетка по любому из пп. 152-154, отличающаяся тем, что указанная иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку человека, NKT-клетку человека или синтетическую Т-клетку, или стволовую клетку, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке, необязательно отличающейся тем, что указанная Т-клетка является дефицитной по диацилглицеролкиназе (DGK), и/или Ikaros, и/или Brd4.

167. Популяция иммунных или эффекторных клеток по п. 152, отличающаяся тем, что указанная популяция клеток содержит совокупность разнообразных полипептидов SIR.

168. Популяция иммунных или эффекторных клеток по п. 167, отличающаяся тем, что указанная совокупность разнообразных полипептидов SIR содержит разные последовательности, но связываются с одним и тем же целевым антигеном.

169. Популяция иммунных или эффекторных клеток по п. 167, отличающаяся тем, что указанная популяция клеток содержит полипептид SIR, нацеленный на разные антигены, присутствующей при конкретном типе заболевания.

170. Способ получения SIR-экспрессирующей иммунной эффекторной клетки, включающий введение по меньшей мере одного вектора по п. 104 или по меньшей мере одного рекомбинантного полинуклеотида по п. 1 в иммунную эффекторную клетку или гематопоэтическую стволовую клетку или клетку-предшественник, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке, в условиях, обеспечивающих экспрессию полипептида SIR.

171. Способ по п. 170, дополнительно включающий:

a) получение популяции иммунных эффекторных клеток; и

b) удаление Т-регуляторных клеток из указанной популяции, с получением таким образом популяции, истощенной по регуляторным Т-клеткам;

отличающийся тем, что этапы a) и b) осуществляют до введения вектора или рекомбинантного полинуклеотида, кодирующего SIR, в популяцию.

172. Способ по п. 171, отличающийся тем, что регуляторные Т-клетки удаляют из популяции клеток с применением антитела против CD25 или антитела против GITR.

173. Способ по п. 170, дополнительно включающий:

a) получение популяции иммунных эффекторных клеток; и

b) обогащение указанной популяции положительными по Р-гликопротеину (P-gp или Pgp; MDR1, ABCB1, CD243) клетками с получением таким образом популяции обогащенных по Р-гликопротеину (P-gp или Pgp; MDR1, ABCB1, CD243) клеток;

при этом этапы a) и b) осуществляют до или после введения вектора или рекомбинантного полинуклеотида, кодирующего SIR.

174. Способ по п. 173, отличающийся тем, что обогащение указанными положительными по Р-гликопротеину клетками осуществляют с применением одного или более из способов, выбранных из группы, состоящей из:

i) иммуноселекции с использованием одного специфического антитела к Р-гликопротеину или коктейля специфических антител к Р-гликопротеину,

ii) окрашивания одним или более из флуоресцентных красителей, представляющих собой субстраты Р-гликопротеина, сложного тетраметилродаминметилового эфира (TMRM), адриамицина и актиномицина-D) в условиях, при которых Р-гликопротеин активен в качестве насоса, и обогащения по клеткам, которые в меньшей степени окрашиваются указанным красителем,

iii) выбора клеток, устойчивых к фототоксическим соединениям, представляющим собой субстраты Р-гликопротеина, такие как что-либо одно или более из TH9402, гидрохлорида сложного метилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного этилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного октилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного н-бутилового эфира 2-(4,5-дибром-6-амино-3-имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты, гидрохлорида сложного н-бутилового эфира 2-(6-этиламино-3-этил имино-3Н-ксантен-9-ил)-бензойной кислоты; или их производных или их комбинаций, и

iv) выбора клеток, которые устойчивы к цитотоксическим соединениям, представляющим собой субстраты Р-гликопротеина, таким как винкристин, винбластин, таксол, паклитаксел,

митоксантрон, этопозид, адриамицин, даунорубицин и актиномицин-D.

175. Способ получения популяции клеток со сконструированной РНК, включающий введение *in vitro* транскрибируемой РНК или синтетической РНК в клетку или популяцию клеток, отличающийся тем, что указанные РНК содержат рекомбинантный полинуклеотид или полинуклеотиды по п. 1.

176. Способ обеспечения иммунитета против заболевания у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки или стволовой клетки, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке по любому из пп. 152-154, при этом указанная клетка представляет собой аутологичную Т-клетку, или аллогенную Т-клетку, или аутологичную NKT-клетку, или аллогенную NKT-клетку, или аутологичную или аллогенную гематопоэтическую стволовую клетку, или аутологичную или аллогенную иПСК, которая может давать начало иммунной эффекторной клетке.

177. Способ по п. 176, отличающийся тем, что указанная аллогенная Т-клетка, или аллогенная NKT-клетка, или гематопоэтическая стволовая клетка, или иПСК отличается отсутствием экспрессии или низким уровнем экспрессии функционального TCR или функционального HLA.

178. Композиция, содержащая иммунную эффекторную клетку или стволовую клетку, которая может производить иммунные эффекторные клетки, содержащие одну или более молекул синтетического иммунного рецептора (SIR) для применения в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность иммунной эффекторной клетки при лечении субъекта, страдающего заболеванием, ассоциированным с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, или при предотвращении заболевания у субъекта с повышенным риском заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, отличающаяся тем, что:

(i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием

антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5, CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы,

мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа А (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса С рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса К 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1А семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1 или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы

теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK,

TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT

(ii) указанный агент, который увеличивает эффективность иммунной клетки, выбран из одного или более из:

-ингибитора протеинфосфатазы;

-ингибитора киназы (*например,* ингибитора PI3K/AKT, или ингибитора mTOR, или ингибитора LCK, или ингибитора BTK);

-цитокина;

-ингибитора иммунной ингибиторной молекулы;

-агента, который уменьшает уровень или активность клетки T_{REG};

-агента, который увеличивает пролиферацию и/или персистентность SIR-модифицированных клеток;

-хемокина;

-агента, который усиливает экспрессию SIR;

-агента, который позволяет регулировать экспрессию или активность SIR;

-агента, который позволяет контролировать выживание и/или персистентность SIR-модифицированных клеток;

-агента, который контролируют побочные эффекты SIR-модифицированных клеток;

-ингибитора Brd4;

-агента, который доставляет терапевтический агент (*например* sHVEM) или профилактический агент к месту заболевания;

-агента, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен SIR; и

-антагониста аденозиновых рецепторов A2a.

179. Способ лечения или предотвращения заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, содержащей молекулу синтетического иммунного рецептора (SIR), в комбинации с агентом, который увеличивает эффективность иммунной клетки, отличающийся тем, что:

(i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5, CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа(CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания В-клеток (BCMA); Tn-антигена ((Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117);

субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3);

сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка A-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной

карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированного антигена Льюиса), фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, ALK, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), CSPG4-HMW-MAA, Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, VEGFR2/KDR, Lewis Ag (антигена Льюиса), цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), белка KSHV-K8.1, белка KSHV-gH, аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3), аутоантитела к десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT

(ii) указанный агент, который увеличивает эффективность иммунной клетки, выбран из одного или более из:

-ингибитора протеинфосфатазы;

-ингибитора киназы (*например,* ингибитора PI3K/AKT, или

ингибитора mTOR, или ингибитора LCK, или ингибитора BTK);

-цитокина;

-ингибитора иммунной ингибиторной молекулы;

-агента, который уменьшает уровень или активность клетки T_{REG};

-агента, который увеличивает пролиферацию и/или персистентность SIR-модифицированных клеток;

-хемокина;

-агента, который усиливает экспрессию SIR;

-агента, который позволяет регулировать экспрессию или активность SIR;

-агента, который позволяет контролировать выживание и/или персистентность SIR-модифицированных клеток;

-агента, который контролируют побочные эффекты SIR-модифицированных клеток;

-ингибитора Brd4;

-агента, который доставляет терапевтический агент (*например* sHVEM) или профилактический агент к месту заболевания;

-агента, который усиливает экспрессию целевого антигена, против которого направлен SIR; и

-антагониста аденозиновых рецепторов A2a,

с лечением таким образом указанного субъекта или предотвращения заболевания у указанного субъекта.

180. Способ лечения или предотвращения заболевания, ассоциированного с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества иммунной эффекторной клетки, содержащей молекулу синтетического иммунного рецептора (SIR), отличающийся тем, что:

(i) указанная молекула SIR содержит одну или более из константных цепей Т-клеточного рецептора, присоединенных необязательным линкером к одному или более антигенсвязывающим доменам, которые связываются с ассоциированным с заболеванием антигеном, ассоциированным с указанным заболеванием, и указанный ассоциированный с заболеванием антиген выбирают из группы, состоящей из: CD5, CD19; CD123; CD22; CD23, CD30; CD171; CS-1

(также называемого CD2 подгруппы 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 C-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRviii); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); представителя семейства рецепторов ФНО антигена созревания B-клеток (BCMA); Tn-антигена (Tn Ag) или (GalNAcα-Ser/Thr)); простатического специфического мембранного антигена (ПСМА); подобного рецепторной тирозинкиназе орфанного рецептора 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках острого лейкоза или лимфомы, но не на гематопоэтических предшественниках, гликозилированного эпитопа CD43, экспрессируемого на клетках негематопоэтического рака, карциноэмбрионального антигена (КЭА); молекулы адгезии эпителиальных клеток(EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединицы рецептора интерлейкина-13 альфа-2 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина-11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (АПСК); сериновой протеазы 21 (тестизина, или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (рТРФ-бета); стадиеспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа (FRa или FR1); рецептора фолиевой кислоты бета (FRb); рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, ассоциированного с поверхностью клеток (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (рЭФР); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); фактора удлинения 2, мутированного (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAlX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gpl00); онкогенного слитого белка, состоящего из области кластеризации точечных разрывов(BCR) и гомолога онкогена вируса

мышиного лейкоза Абельсона 1 (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозил-GM1; сиалированной молекулы адгезии Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDClalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена с высокой молекулярной массой (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозида (OAcGD2); \эндотелиального маркера опухоли 1 (TEM1/CD248); белка, родственного эндотелиальному маркеру опухоли 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); члена D группы 5 класса C рецепторов, связанных с G-белком (GPRC5D); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); раннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса антигена лимфоцитов 6, локуса K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка TCR-гамма с альтернативной рамкой считывания; белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ES0-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); гена варианта транслокации ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); связывающего ангиопоэтин рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); связанного с Fos антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы предстательной железы (PCT A-1, или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого T-клетками (MelanA или MARTI); мутантного белка саркомы крыс (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); точек разрыва транслокации при саркоме; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитых генов трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-

ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка Paired box Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; гомолога вирусного онкогена миелоцитоматоза птиц v-myc из нейробластомы (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); связанного с тирозиназой белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 lB 1 (CYPlB 1); подобного CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белка (BORIS, или «Brother Of the Regulator Of Imprinted Sites»), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка Paired box Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES1); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); точки разрыва 2 на хромосоме X при синовиальной саркоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликации (RAGE-1); почечного общераспространенного антигена 1 (RU1); почечного общераспространенного антигена 2 (RU2); легумаина; белка папилломавируса человека E6 (ВПЧ E6); белка папилломавируса человека E7 (ВПЧ E7); кишечной карбоксилэстеразы; белка теплового шока 70-2, мутированного (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов A (LILRA2); представителя F семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); представителя A семейства 12 доменов лектинов C-типа (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); содержащего ЭФР-подобные модули подобного рецептору муциноподобного гормона белка 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); подобного Fc-рецептору белка 5 (FCRL5); и подобного иммуноглобулину лямбда полипептида 1 (IGLL1), MPL, биотина, эпитопной метки c-Myc, CD34, LAMP1 TROP2, GFR-альфа-4, CDH17, CDH6, NYBR1, CDH19, CD200R, Slea (CA19.9; сиалированный антиген Льюиса); фукозил-GM1, PTK7, gpNMB, CDH1-CD324, DLL3, CD276/B7H3, IL11Ra, IL13Ra2, CD179b-IGLL1, TCR-гамма-дельта, NKG2D, CD32 (FCGR2A), Tim1-/HVCR1, CSF2RA (GM-CSFR-альфа), ТРФ-бета-R2, антигена Льюиса, цепи TCR-бета 1, цепи TCR-бета-2, цепи TCR-гамма, цепи TCR-дельта, ФИТЦ, рецептора

лютеинизирующего гормона (LHR), рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), рецептора гормона хорионического гонадотропина (CGHR), CCR4, SLAMF6, SLAMF4, гликопротеина оболочки ВИЧ-1, HTLV1-Tax, ЦМВ pp65, EBV-EBNA3c, KSHV K8.1, KSHV-gH, гемагглютинина (ГА) вируса гриппа A, GAD, PDL1, гуанилатциклазы C (GCC), аутоантитела к десмоглеину 3 (Dsg3) и десмоглеину 1 (Dsg1), HLA, HLA-A, HLA-A2, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DM, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-G, IGE, CD99, RAS G12V, тканевого фактора 1 (TF1), АФП, GPRC5D, клаудина 18.2 (CLD18A2 или CLDN18A.2)), P-гликопротеина, STEAP1, LIV1, NECTIN-4, CRIPTO, GPA33, BST1/CD157, хлоридного канала низкой проводимости; и антигена, распознаваемого антителом TNT; и

(ii) антигенсвязывающий домен молекулы SIR обладает аффинностью связывания, по меньшей мере в 5 раз меньшей, чем аффинность антитела, из которого происходит указанный антигенсвязывающий домен.

181. Применение или способ по любому из пп. 178-180, отличающийся тем, что указанное заболевание, ассоциированное с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, предракового состояния, рака и не связанного с раком показания, ассоциированных с экспрессией ассоциированного с заболеванием антигена.

182. Применение или способ по п. 181, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой гематологический рак, выбранный из одного или более из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), острых лейкозов, острого лимфоидного лейкоза (ОЛЛ), B-клеточного острого лимфоидного лейкоза (B-ОЛЛ), T-клеточного острого лимфоидного лейкоза (T-ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), B-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, новообразования из бластных плазмацитоидных дендритных клеток, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лейкоза ворсистых клеток, мелкоклеточной или крупноклеточной фолликулярной лимфомы, злокачественных лимфопролиферативных состояний, MALT-лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, лимфомы

маргинальной зоны, множественной миеломы, миелодисплазии и миелодиспластического синдрома, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмобластной лимфомы, новообразования из плазмацитоидных дендритных клеток, макроглобулинемии Вальденстрема или предлейкоза.

183. Применение или способ по п. 181, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, рака печени, немелкоклеточной карциномы легкого, рака тонкого кишечника, рака пищевода, меланомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или интраокулярной злокачественной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичка, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карциномы вульвы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечной железы, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, солидных опухолей детского возраста, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карциномы почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли позвоночника, глиомы ствола мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, рака из клеток Меркеля, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, индуцированного факторами окружающей среды рака, комбинаций указанных видов рака и очагов поражения метастазами указанных видов рака.

184. Применение или способ по п. 183, отличающийся тем, что указанное заболевание ассоциировано с инфекцией вирусом, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, ВИЧ-1, ВИЧ-2, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусом (ЦМВ), аденовирусом, аденоассоциированным вирусом, вирусом ВК, герпесвирусом человека 6, герпесвирусом человека 8, вирусом гриппа, вирусом парагриппа, вирусом птичьего гриппа, коронавирусами MERS и SAR, вирусом Конго-Крымской геморрагической лихорадки, риновирусом, энтеровирусом, вирусом

Денге, вирусом Западного Нила, вирусом Эбола, вирусом Марбург, вирусом лихорадки Ласса, вирусом Зика, PCB, вирусом кори, вирусом эпидемического паротита, риновирусом, ветряночным вирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2, вирусом ветряной оспы, ВИЧ-1, HTLV1 (Т-лимфотропным вирусом человека), вирусом гепатита, энтеровирусом, вирусом гепатита В, вирусом гепатита С, вирусами Нипах и лихорадки долины Рифт, вирусом японского энцефалита, полиомавирусом клеток Меркеля, или ассоциировано с инфекцией туберкулезными микобактериями, видами атипичных микобактерий, Pneumocystis jirovecii, токсоплазмозом, риккетсиями, нокардиями, аспергиллами, мукоровыми грибами или видами Candida.

185. Применение или способ по п. 183, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой иммунное или дегенеративное заболевание, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, сахарный диабет, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, обыкновенную пузырчатку, анкилозирующий спондилит, тиреоидит Хашимото, СКВ, саркоидоз, склеродермию, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь «трансплантат против хозяина» или болезнь Альцгеймера.

186. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что:

(i) указанный ингибитор протеинфосфатазы представляет собой ингибитор SHP-1и/или ингибитор SHP-2;

(ii) указанный ингибитор киназы выбран из одного или более из ингибитора CDK4, ингибитора CDK4/6, ингибитора mTOR, ингибитора MNK или двойного ингибитора P13K/mTOR;

(iii) указанный агент, который ингибирует иммунную ингибиторную молекулу, содержит антитело или фрагмент антитела, ингибиторную нуклеиновую кислоту, короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (CRISPR), эффекторную нуклеазу, подобную активаторам транскрипции (TALEN), или эндонуклеазу с цинковыми пальцами (ZFN), которая ингибирует экспрессию ингибиторной молекулы;

(iv) указанный агент, который уменьшает уровень или активность клеток T-REG, выбран из циклофосфамида, антитела

против GITR, истощающего антитела к CD25 или их комбинации; и/или

(v) ингибитор Brd4 выбран из JQ1, MS417, OTXO15, LY 303511 и ингибитора Brd4 согласно описанию в US 20140256706 A1, или их производных.

187. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что указанная иммунная ингибиторная молекула выбрана из группы, состоящей из PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5.

188. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что указанный агент, который ингибирует ингибиторную молекулу, содержит первый полипептид, содержащий ингибиторную молекулу или ее фрагмент, и второй полипептид, который обеспечивает поступление положительного сигнала в клетку, и тем, что указанные первый и второй полипептиды экспрессируются на содержащих SIR иммунных клетках, причем (i) указанный первый полипептид содержит PD1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR-бета, CEACAM-1, CEACAM-3 и CEACAM-5, или их фрагмент; и/или (ii) указанный второй полипептид содержит внутриклеточный сигнальный домен, содержащий первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен.

189. Применение или способ по п. 188, отличающиеся тем, что указанный первичный сигнальный домен содержит функциональный домен CD3-зета; и/или указанный костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный домен белка, выбранный из 41BB, CD27 и CD28.

190. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что указанный цитокин выбран из IL-15 или IL-21, или выбраны оба цитокина.

191. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что указанную иммунную эффекторную клетку, содержащую молекулу или молекулы SIR и агент, который повышает эффективность иммунной эффекторной клетки, вводят по существу одновременно или последовательно.

192. Применение или способ по пп. 191, отличающиеся тем, что указанную иммунную клетку, содержащую молекулу SIR, вводят в комбинации с молекулой, нацеленной на GITR, и/или модулирующей функцию GITR.

193. Применение или способ по п. 192, отличающиеся тем, что указанную молекулу, нацеленную на GITR и/или модулирующую функцию GITR, вводят до введения SIR-экспрессирующей клетки или популяции клеток, или до проведения афереза.

194. Применение или способ по любому из пп. 178-180 или 182-184, отличающиеся тем, что указанный субъект представляет собой человека.

195. Композиция, содержащая по меньшей мере один полинуклеотид по п. 1, молекулу полипептида SIR по п. 111, вектор по п. 104 или клетку по любому из пп. 152-153; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

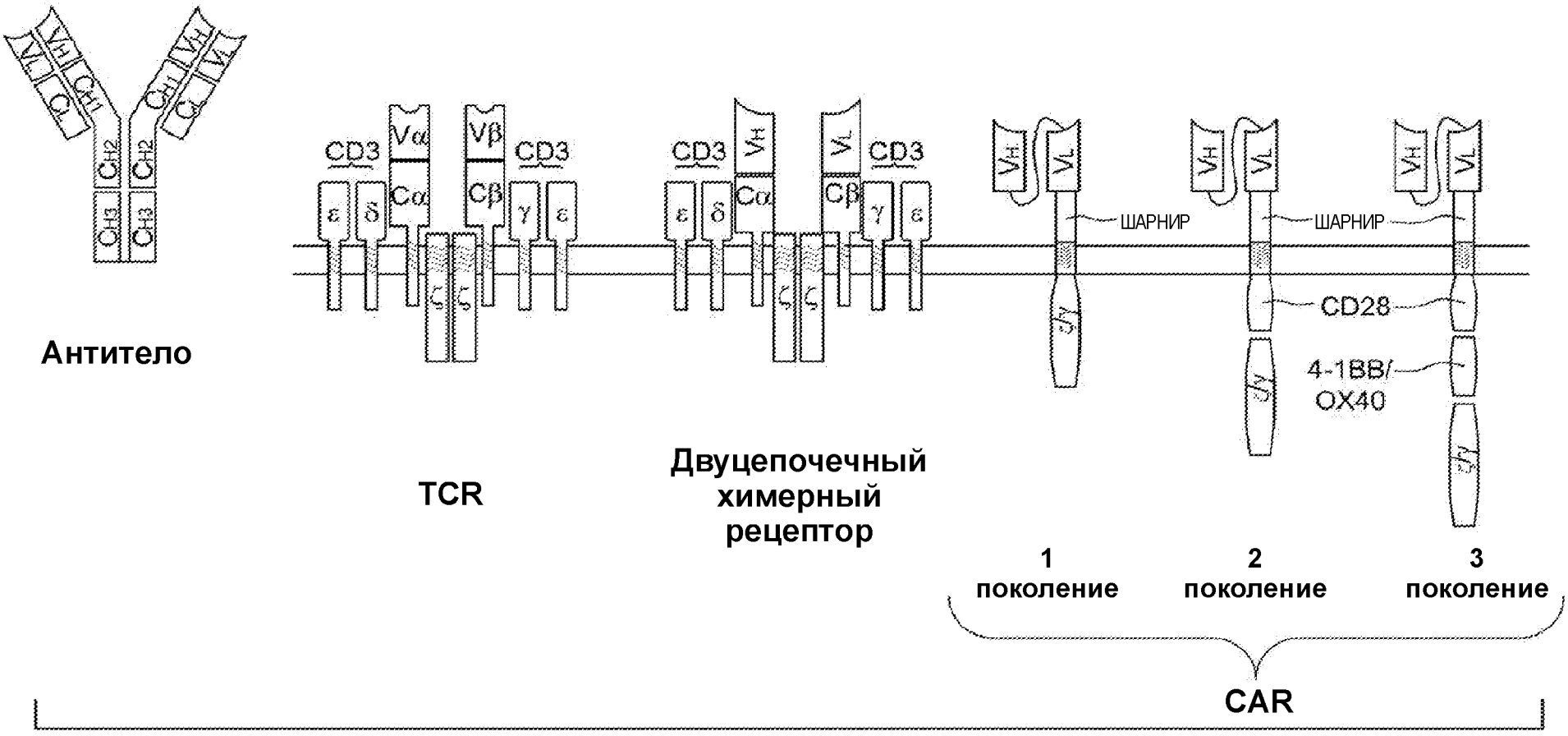
196. Набор, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид по п. 1, молекулу полипептида SIR по п. 111, вектор по п. 104 или клетку по любому из пп. 152-153 и/или композицию по п. 144.

197. Рекомбинантный полинуклеотид, кодирующий синтетический иммунный рецептор, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 900-2264, SEQ ID NO: 4531-6013, SEQ ID NO: 7519-8160, SEQ ID NO: 8803-9230, SEQ ID NO: 9659-9856, SEQ ID NO: 10474-12041, SEQ ID NO: 15786-16011, SEQ ID NO: 16240-16465, SEQ ID NO: 16694-16926, SEQ ID NO: 17162-SEQ ID NO: 17394, SEQ ID NO: 17864-17979, SEQ ID NO: 18321-18322, SEQ ID NO: 18242-18259, SEQ ID NO: 18280-18588, SEQ ID NO: 18899, SEQ ID NO: 18915-18916 и SEQ ID NO: 19248-19246, или последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности нуклеотидов, кодирующей синтетический иммунный рецептор, представленный в любой из последовательностей SEQ ID NO: 900-2264, SEQ ID NO: 4531-6013, SEQ ID NO: 7519-8160, SEQ ID NO: 8803-9230, SEQ ID NO: 9659-9856, SEQ ID NO: 10474-12041, SEQ ID NO: 15786-16011, SEQ ID NO: 16240-16465, SEQ ID NO: 16694-16926, SEQ ID NO: 17162-SEQ ID NO: 17394, SEQ ID NO: 17864-17979, SEQ ID NO: 18321-18322, SEQ ID NO: 18242-18259, SEQ ID NO: 18280-18588, SEQ ID NO: 18899 и SEQ ID NO: 18915-18916; и

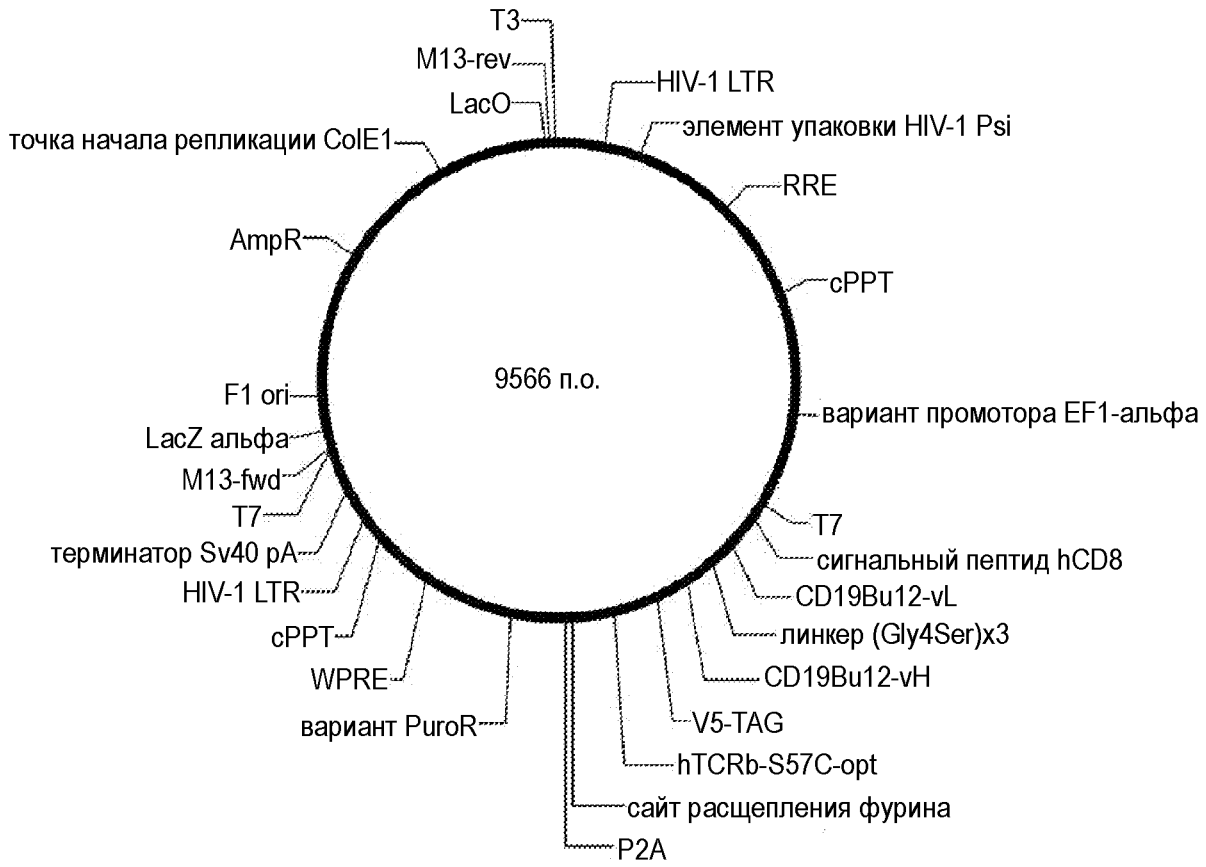
SEQ ID NO: 19248-19246.

198. Последовательность аминокислот, кодирующая полипептид синтетического иммунного рецептора, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3135-4498, SEQ ID NO: 6044-7518, SEQ ID NO: 8161-8802, SEQ ID NO: 9231-9658, SEQ ID NO: 9873-10070, SEQ ID NO: 12431-13998, SEQ ID NO: 16013 -16238, SEQ ID NO: 16467-16692, SEQ ID NO: 16928-17160, SEQ ID NO: 17396-17628, SEQ ID NO: 17981-18096, SEQ ID NO: 18239-18240, SEQ ID NO: 18261-18278, SEQ ID NO: 18590-18898, SEQ ID NO: 18900 и SEQ ID NO: 18919-18920 и SEQ ID NO: 19248-19246 или последовательности, по меньшей мере на 75% идентичной последовательности аминокислот, кодирующей полипептид синтетического иммунного рецептора, представленной в любой из SEQ ID NO: 3135-4498, SEQ ID NO: 6044-7518, SEQ ID NO: 8161-8802, SEQ ID NO: 9231-9658, SEQ ID NO: 9873-10070, SEQ ID NO: 12431-13998, SEQ ID NO: 16013-16238, SEQ ID NO: 16467-16692, SEQ ID NO: 16928-17160, SEQ ID NO: 17396-17628, SEQ ID NO: 17981-18096, SEQ ID NO: 18239-18240, SEQ ID NO: 18261-18278, SEQ ID NO: 18590-18898, SEQ ID NO: 18900 и SEQ ID NO: 18919-18920 и SEQ ID NO: 19248-19246.

По доверенности

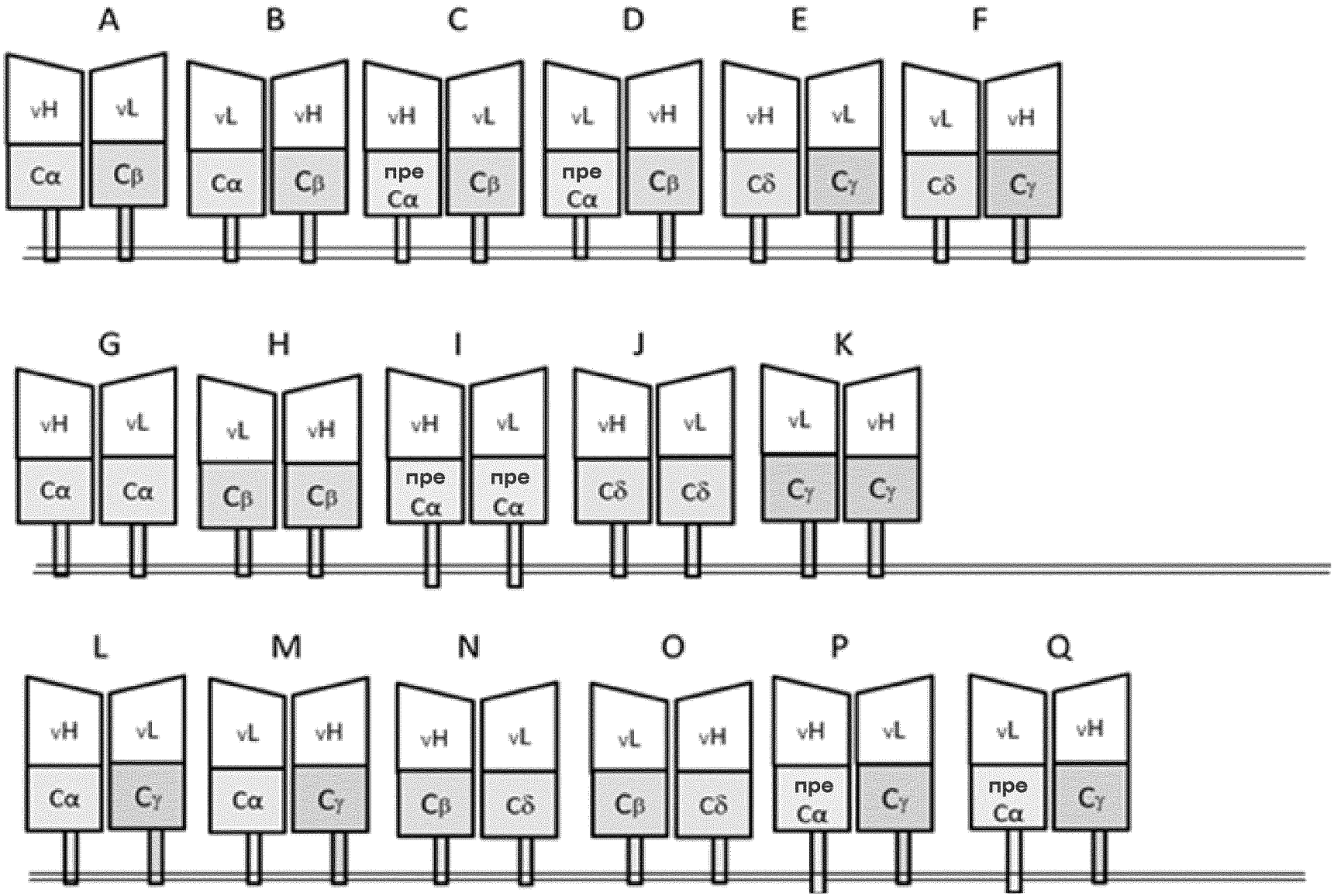

Антитело
TCR
Двуцепочечный химерный рецептор
ШАРНИР
ШАРНИР
CD28
4-1BB/
OX40
1 поколение
2 поколение
3 поколение
CAR

Фиг. 1

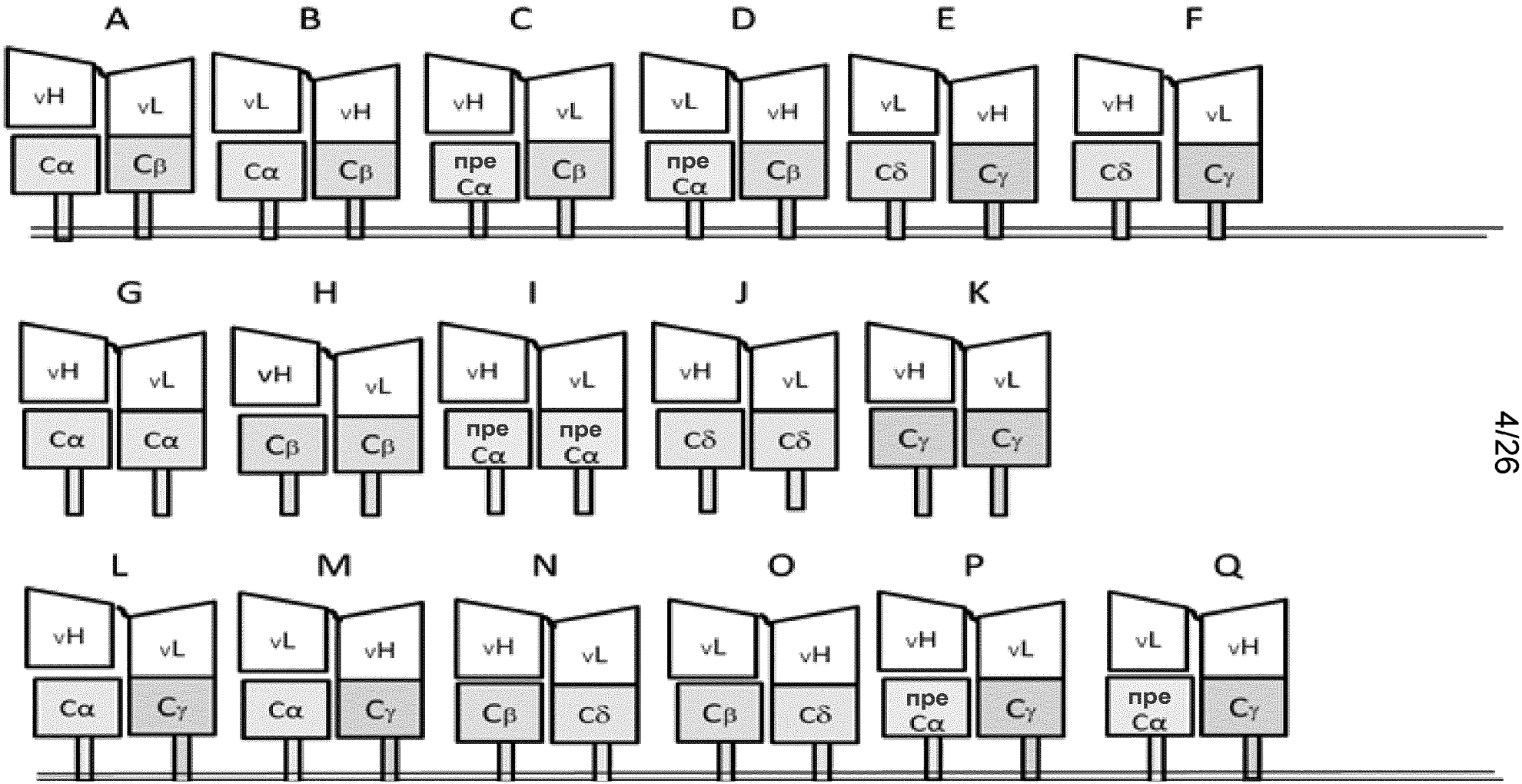


051216-F04 pLenti-EF1a-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-V5-h TCRb-S57C-opt1-F-P2A-PAC-F04.ape

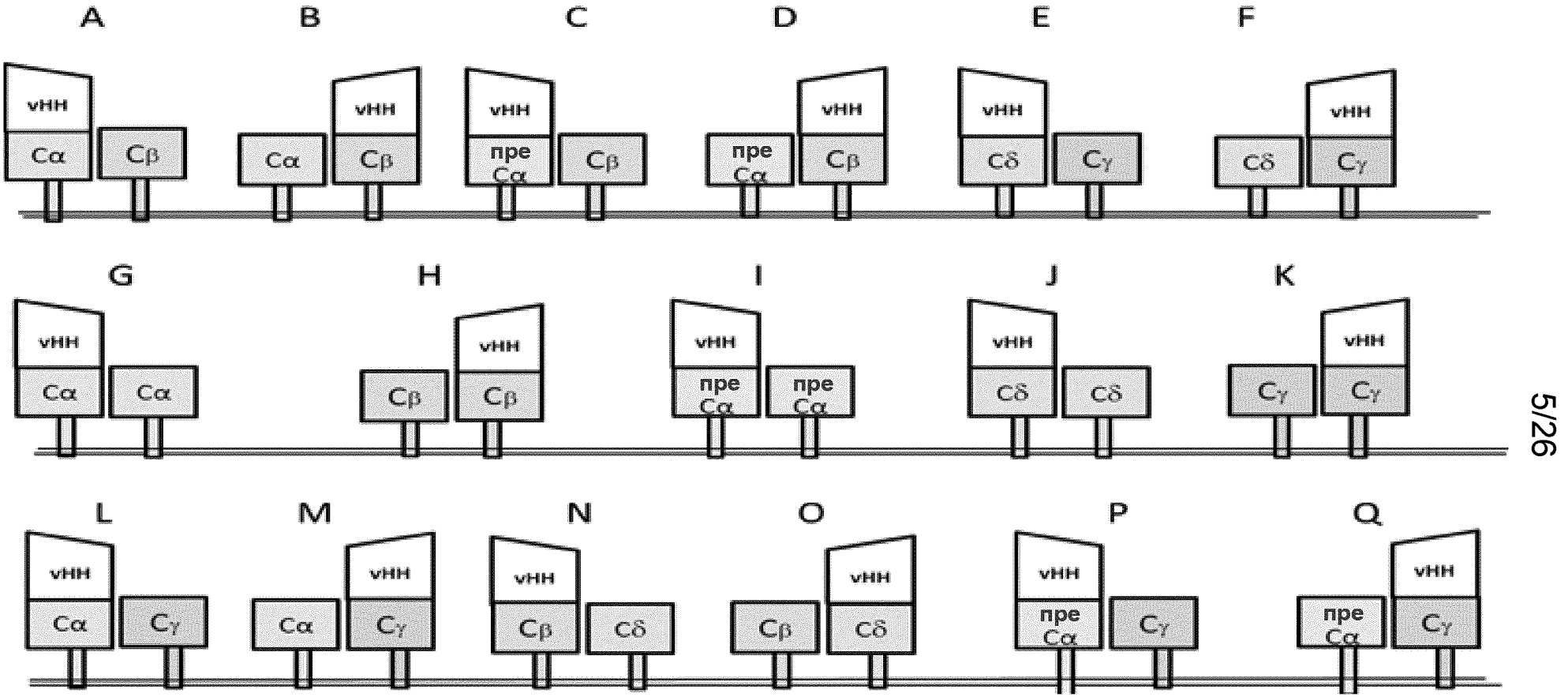
Фиг. 2


A
vH
vL
Cα
Cβ
B
vL
vH
Cα
Cβ
C
vH
vL
пре Cα
Cβ
D
vL
vH
пре Cα
Cβ
E
vH
vL
Cδ
Cγ
F
vL
vH
Cδ
Cγ
G
vH
vL
Cα
Cα
H
vL
vH
Cβ
Cβ
I
vH
vL
пре Cα
пре Cα
J
vH
vL
Cδ
Cδ
K
vL
vH
Cγ
Cγ
L
vH
vL
Cα
Cγ
M
vL
vH
Cα
Cγ
N
vH
vL
Cβ
Cδ
O
vL
vH
Cβ
Cδ
P
vH
vL
пре Cα
Cγ
Q
vL
vH
пре Cα
Cγ

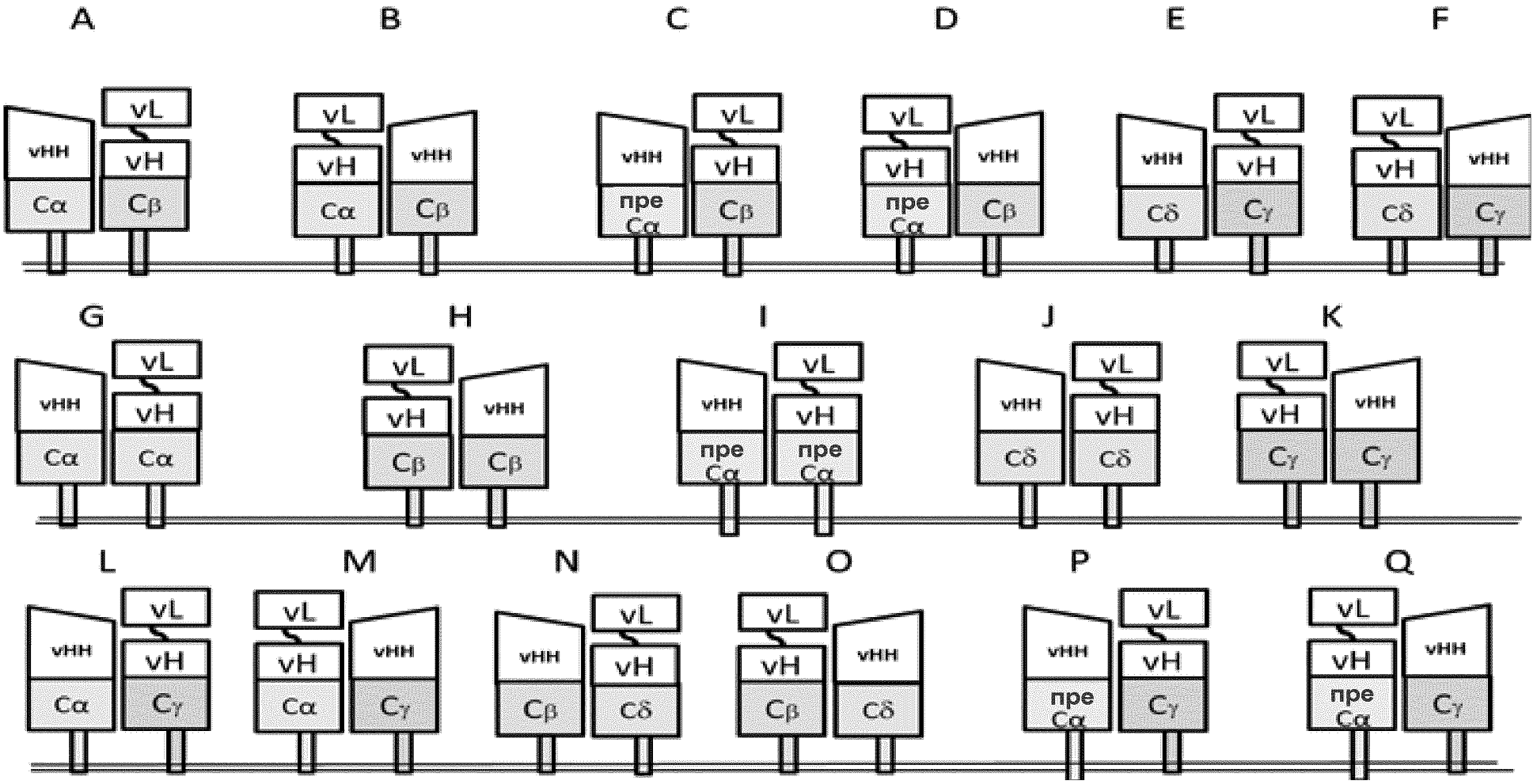
Фиг. 3A-Q



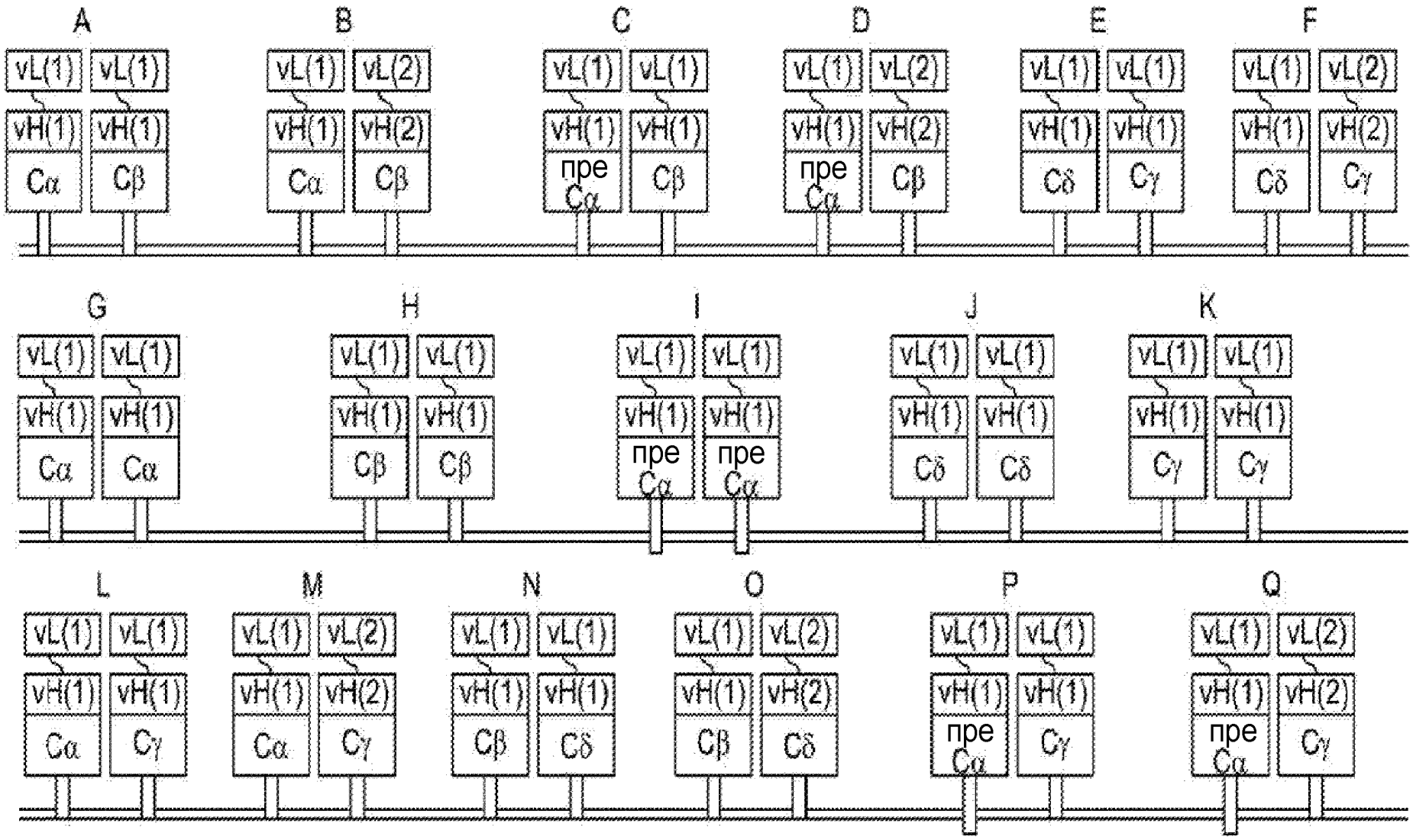
Фиг. 4 A-Q



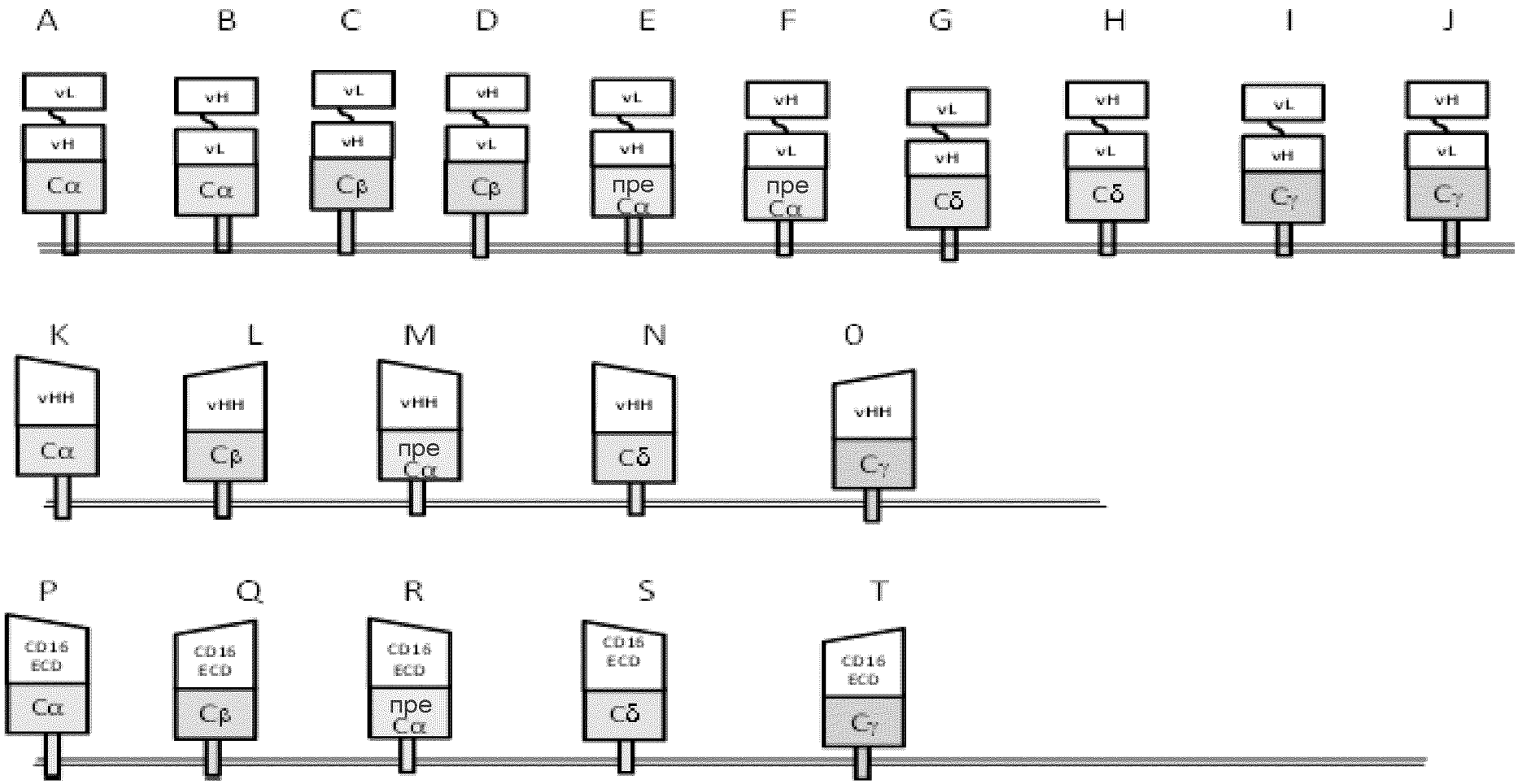
Фиг. 5A-Q



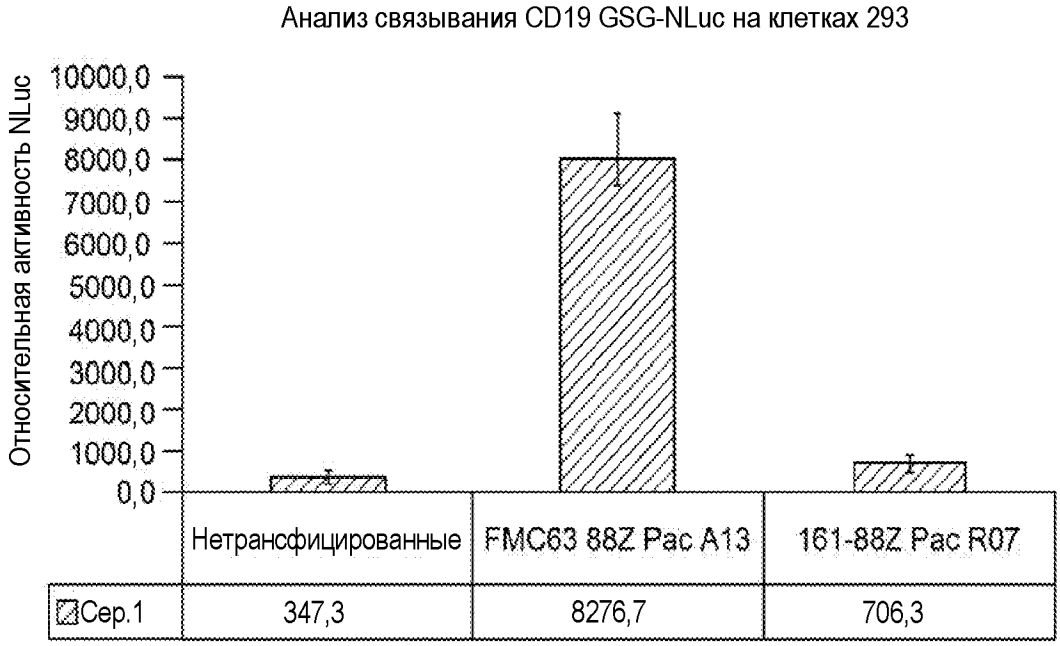
Фиг. 6A-Q


A
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cα
Cβ
B
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
Cα
Cβ
C
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
пре Cα
Cβ
D
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
пре Cα
Cβ
E
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cδ
Cγ
F
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
Cδ
Cγ
G
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cα
Cα
H
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cβ
Cβ
I
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
пре Cα
пре Cα
J
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cδ
Cδ
K
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cγ
Cγ
L
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cα
Cγ
M
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
Cα
Cγ
N
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
Cβ
Cδ
O
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
Cβ
Cδ
P
vL(1)
vL(1)
vH(1)
vH(1)
пре Cα
Cγ
Q
vL(1)
vL(2)
vH(1)
vH(2)
пре Cα
Cγ

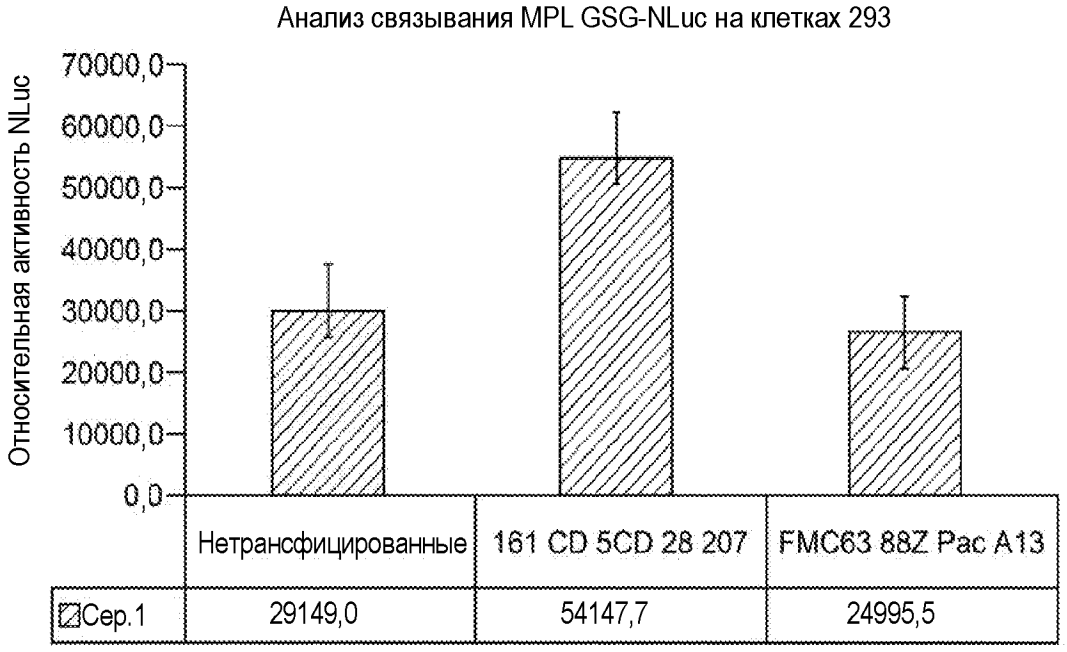
Фиг. 7A-Q



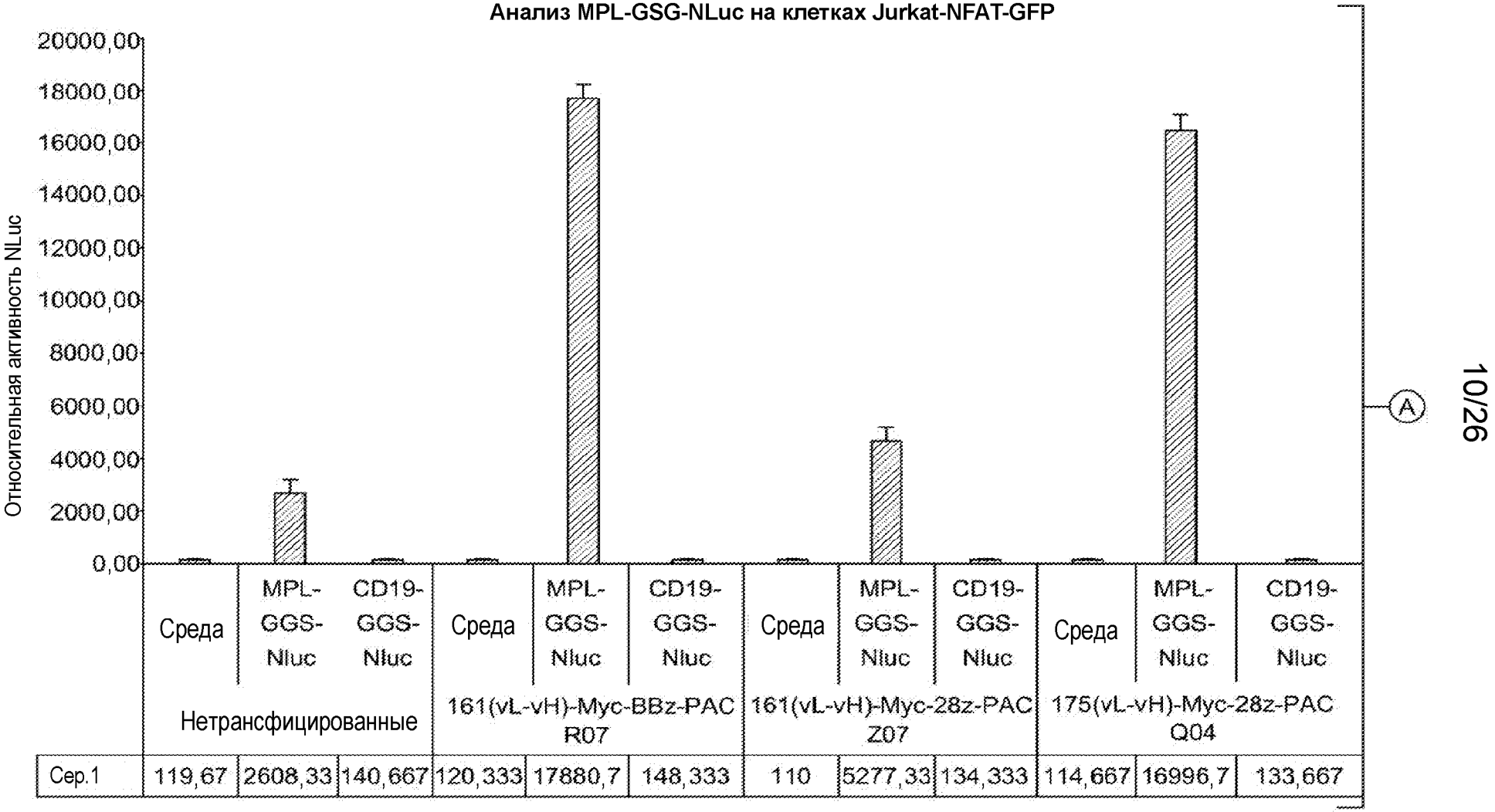
Фиг. 8A-T


Анализ связывания CD19 GSG-NLuc на клетках 293
Относительная активность NLuc
10000,0
9000,0
8000,0
7000,0
6000,0
5000,0
4000,0
3000,0
2000,0
1000,0
0,0
Нетрансфицированные
FMC63 88Z Pac A13
161-88Z Pac R07
Сер.1
347,3
8276,7
706,3

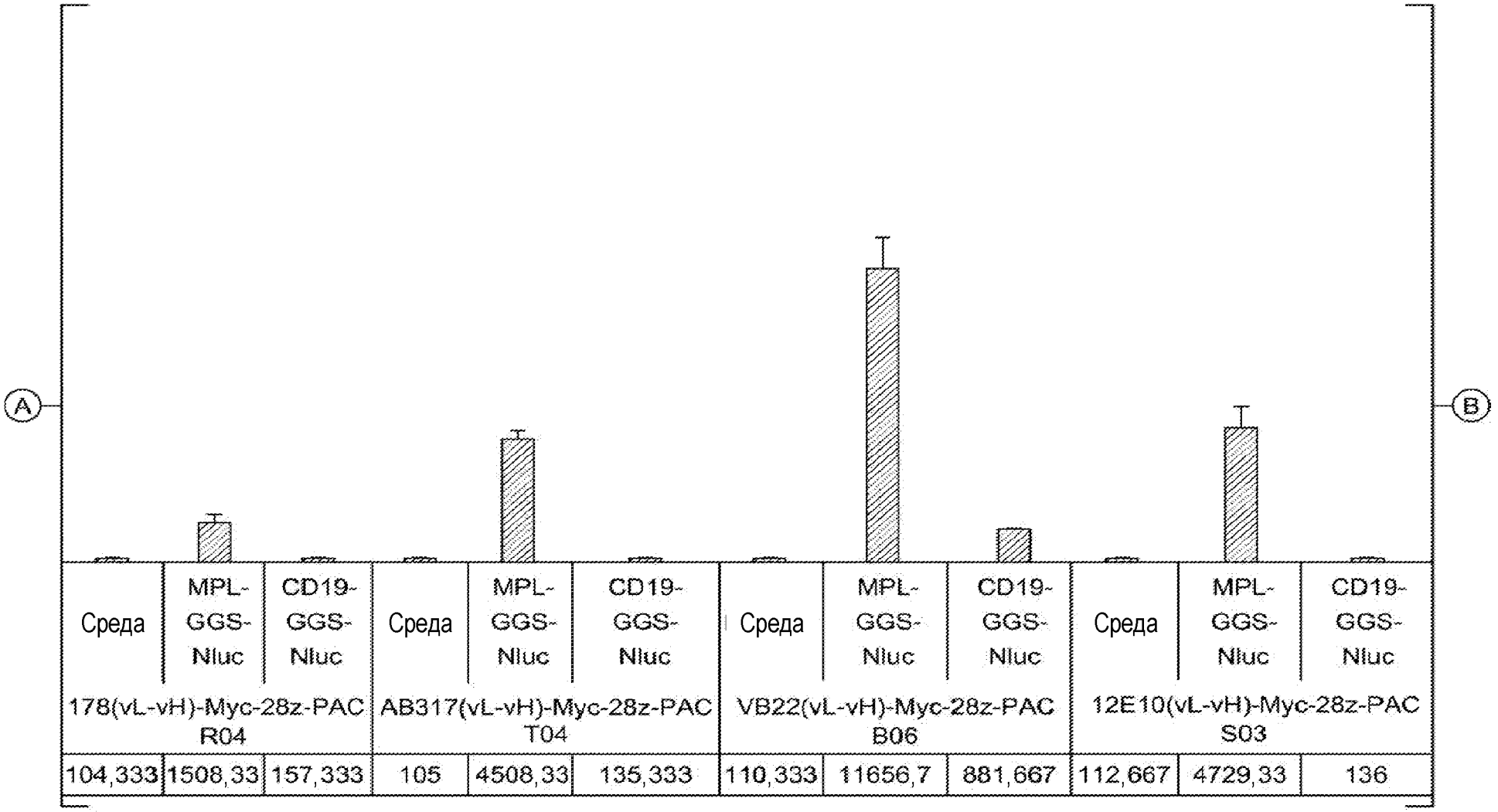
Фиг. 9A


Анализ связывания MPL GSG-NLuc на клетках 293
Относительная активность NLuc
70000,0
60000,0
50000,0
40000,0
30000,0
20000,0
10000,0
0,0
Нетрансфицированные
161 CD 5CD 28 207
FMC63 88Z Pac A13
Сер.1
29149,0
54147,7
24995,5

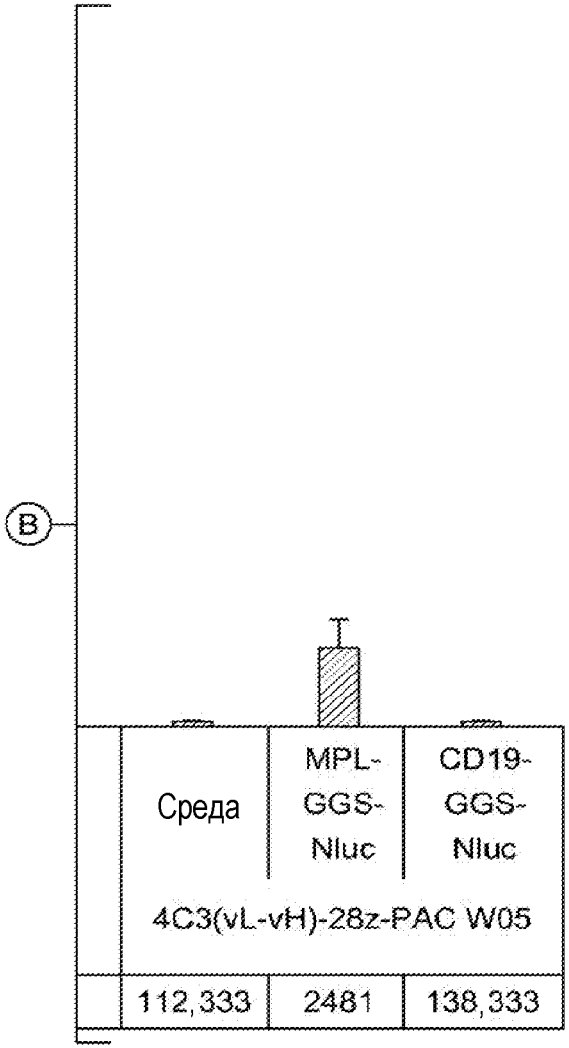
Фиг. 9B


Анализ MPL-GSG-NLuc на клетках Jurkat-NFAT-GFP
Относительная активность NLuc
20000,00
18000,00
16000,00
14000,00
12000,00
10000,00
8000,00
6000,00
4000,00
2000,00
0,00
A
Среда
MPL-GGS-Nluc
CD19-GGS-Nluc
Нетрансфицированные
161(vL-vH)-Myc-BBz-PAC R07
161(vL-vH)-Myc-28z-PAC Z07
175(vL-vH)-Myc-28z-PAC Q04
Сер.1
119,67
2608,33
140,667
120,333
17880,7
148,333
110
5277,33
134,333
114,667
16996,7
133,667

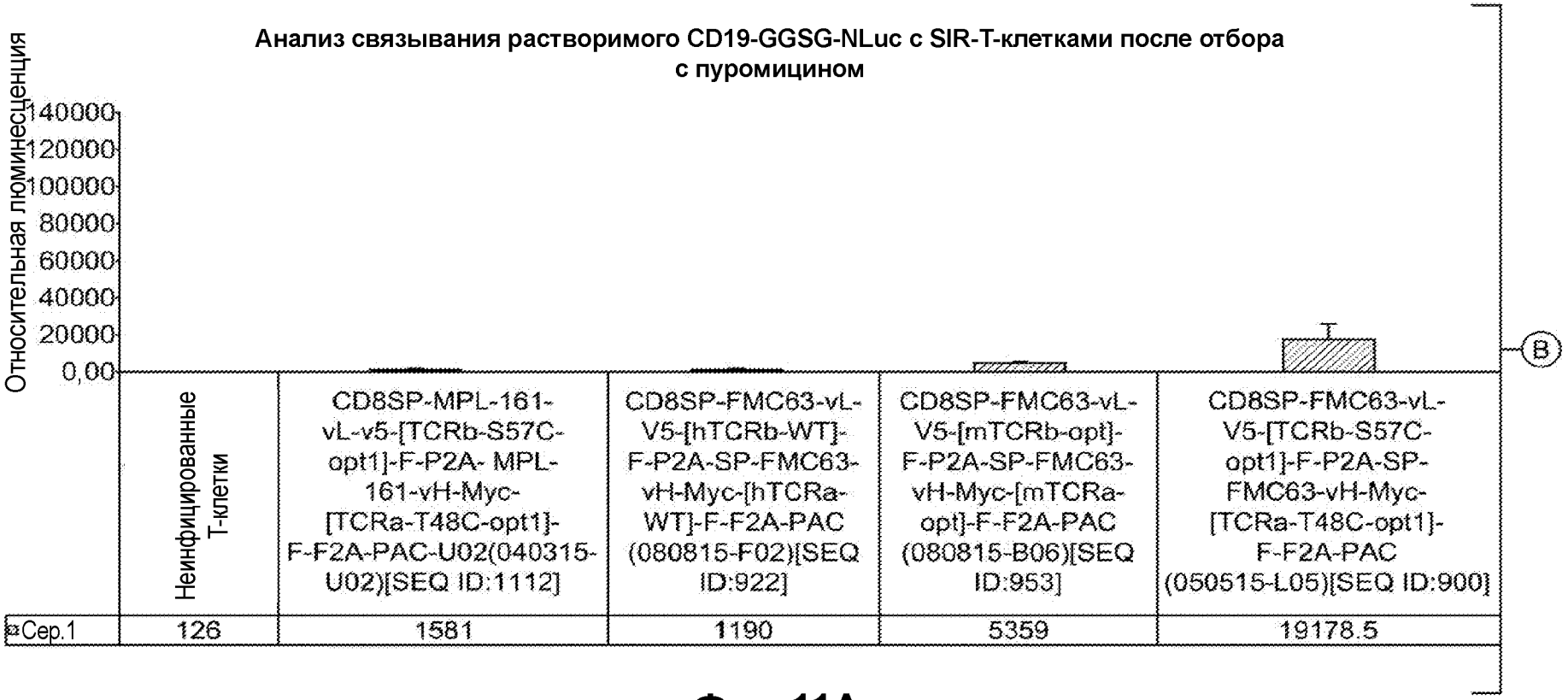
Фиг. 10A


A
B
Среда
MPL-GGS-Nluc
CD19-GGS-Nluc
178(vL-vH)-Myc-28z-PAC R04
AB317(vL-vH)-Myc-28z-PAC T04
VB22(vL-vH)-Myc-28z-PAC B06
12E10(vL-vH)-Myc-28z-PAC S03
104,333
1508,33
157,333
105
4508,33
135,333
110,333
11656,7
881,667
112,667
4729,33
136

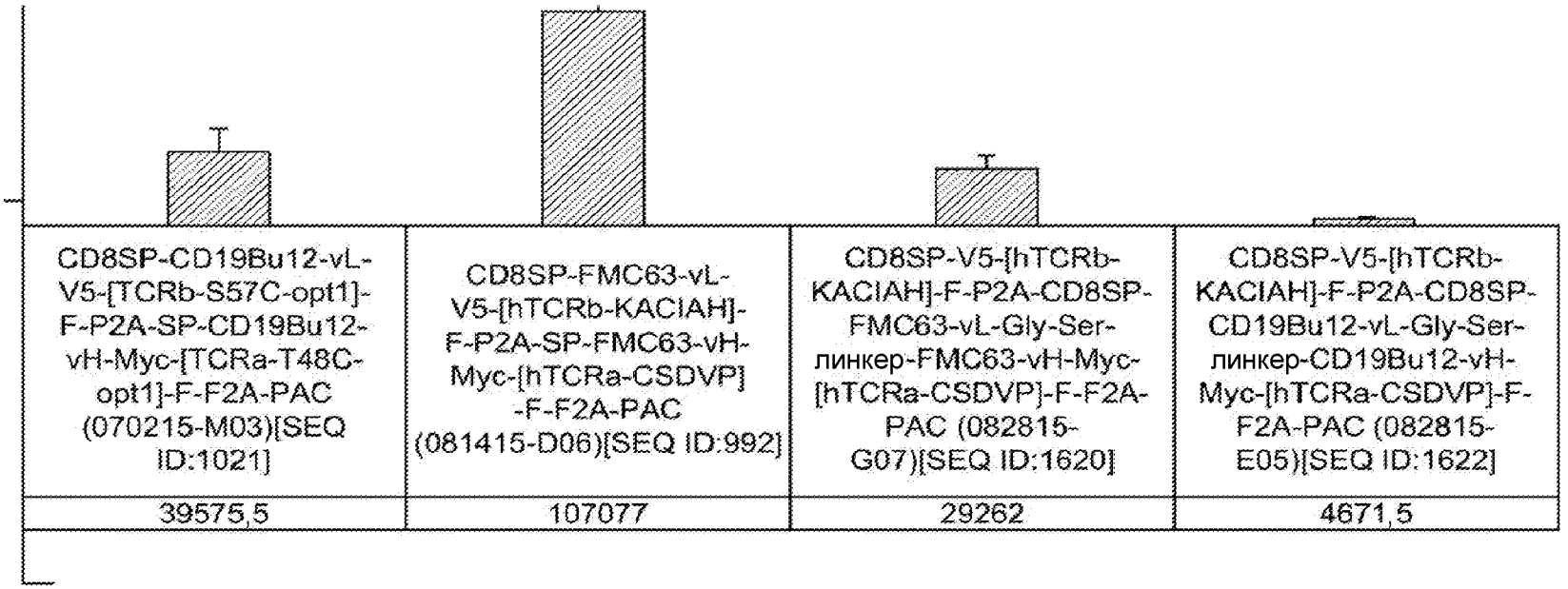
Фиг. 10B


B
Среда
MPL-GGS-Nluc
CD19-GGS-Nluc
4C3(vL-vH)-28z-PAC W05
112,333
2481
138,333

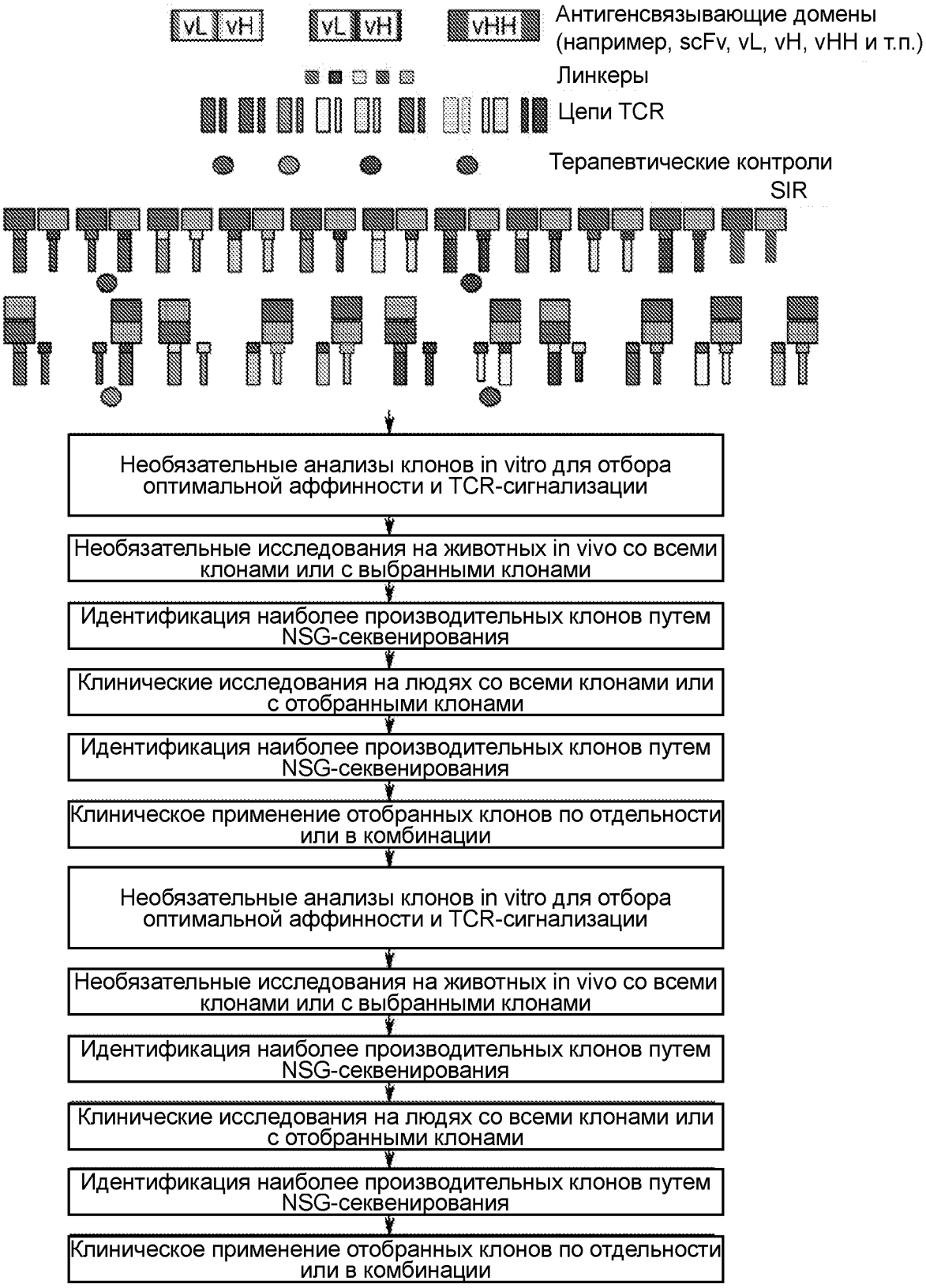
Фиг. 10C


Анализ связывания растворимого CD19-GGSG-NLuc с SIR-T-клетками после отбора с пуромицином
Относительная люминесценция
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0,00
B
Неинфицированные Т-клетки
CD8SP-MPL-161-vL-v5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A- MPL-161-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC-U02(040315-U02)[SEQ ID:1112]
CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-WT]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-WT]-F-F2A-PAC (080815-F02)[SEQ ID:922]
CD8SP-FMC63-vL-V5-[mTCRb-opt]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[mTCRa-opt]-F-F2A-PAC (080815-B06)[SEQ ID:953]
CD8SP-FMC63-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (050515-L05)[SEQ ID:900]
Сер.1
126
1581
1190
5359
19178.5

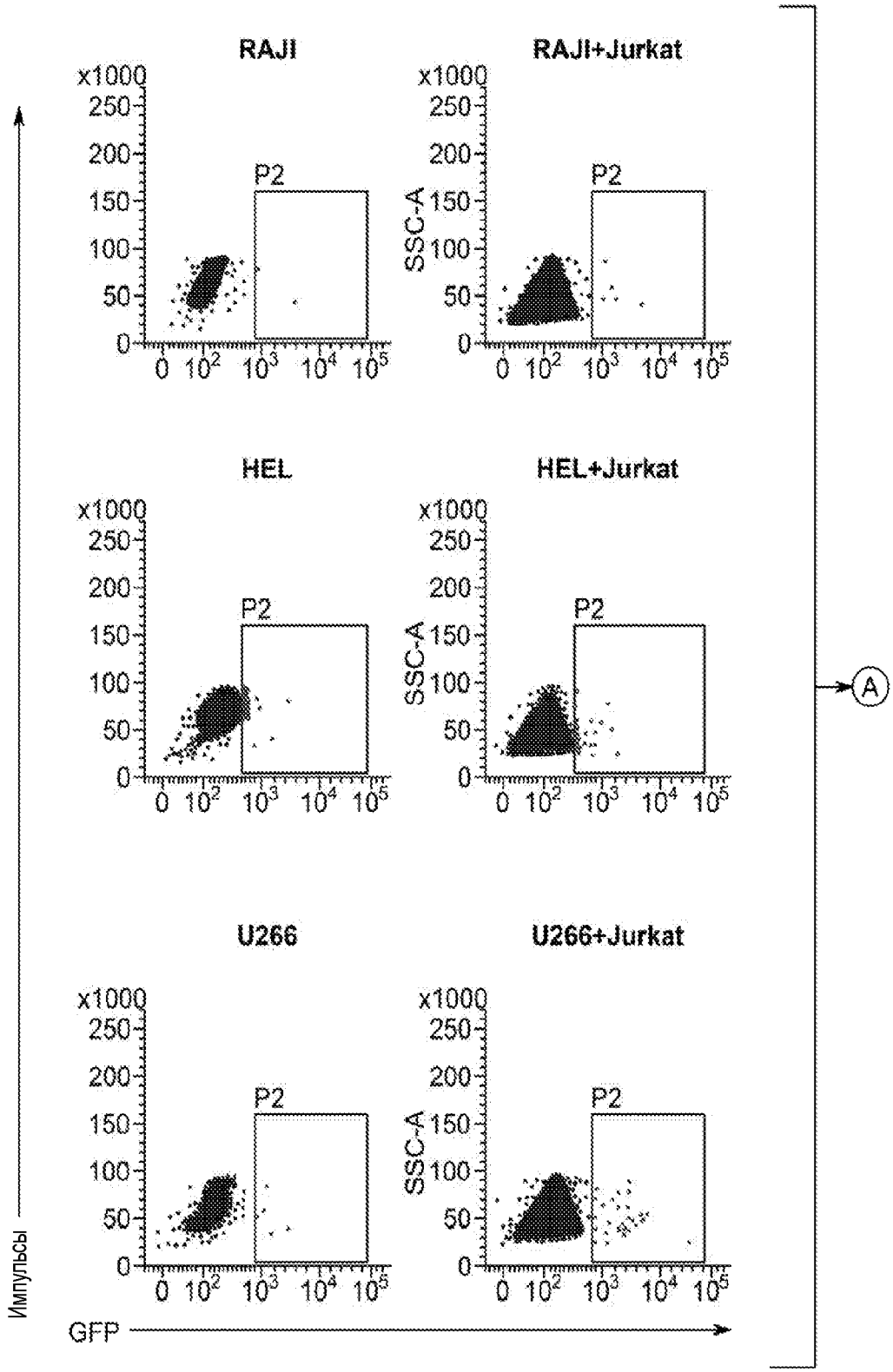
Фиг. 11A


CD8SP-CD19Bu12-vL-V5-[TCRb-S57C-opt1]-F-P2A-SP-CD19Bu12-vH-Myc-[TCRa-T48C-opt1]-F-F2A-PAC (070215-M03)[SEQ ID:1021]
CD8SP-FMC63-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-SP-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (081415-D06)[SEQ ID:992]
CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-FMC63-vL-Gly-Ser-линкер-FMC63-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-G07)[SEQ ID:1620]
CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-CD19Bu12-vL-Gly-Ser-линкер-CD19Bu12-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05)[SEQ ID:1622]
39575,5
107077
29262
4671,5

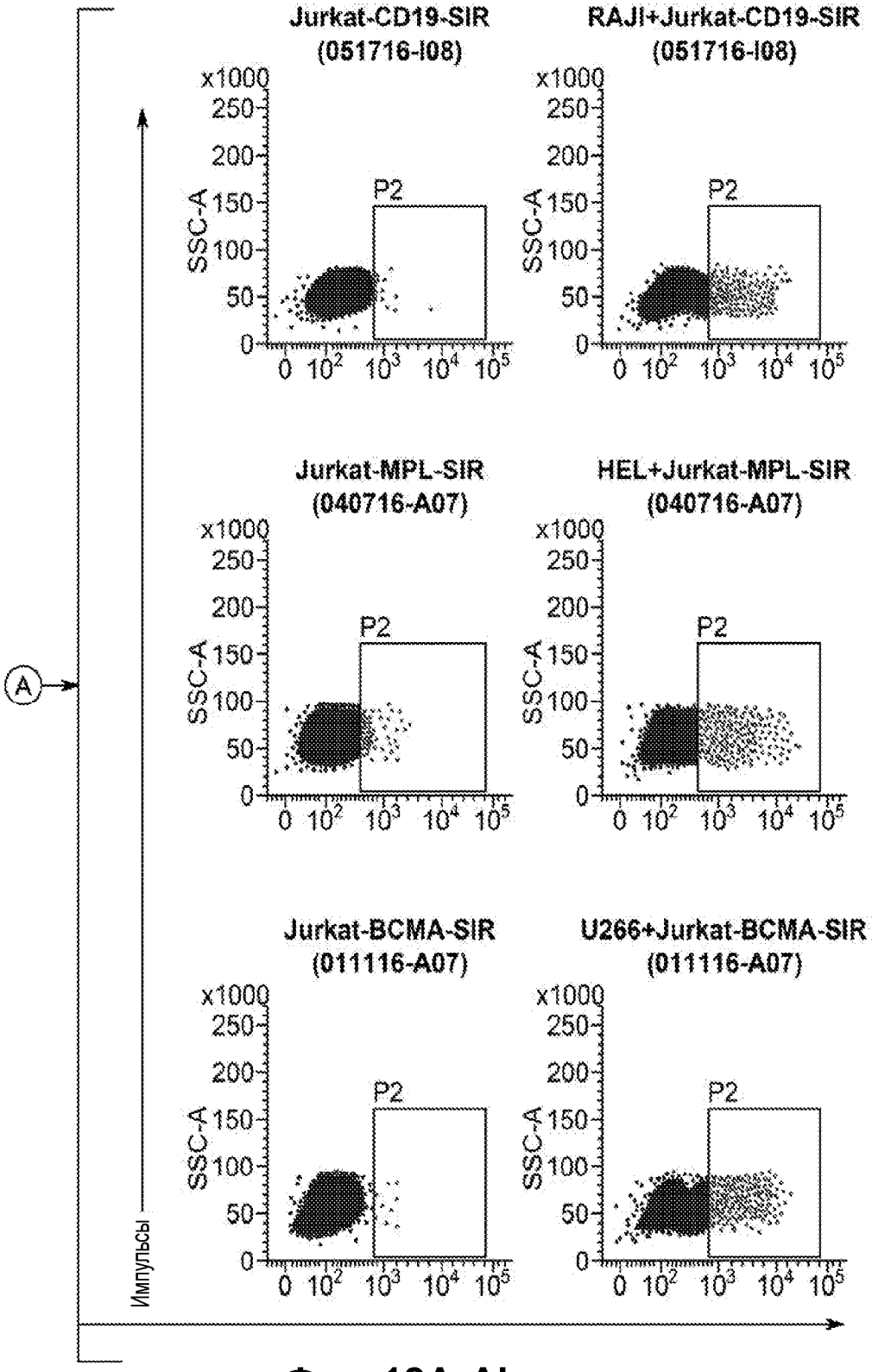
Фиг. 11B


vL vH
vL vH
vHH
Антигенсвязывающие домены (например, scFv, vL, vH, vHH и т.п.)
Линкеры
Цепи TCR
Терапевтические контроли
SIR
Необязательные анализы клонов in vitro для отбора оптимальной аффинности и TCR-сигнализации
Необязательные исследования на животных in vivo со всеми клонами или с выбранными клонами
Идентификация наиболее производительных клонов путем NSG-секвенирования
Клинические исследования на людях со всеми клонами или с отобранными клонами
Идентификация наиболее производительных клонов путем NSG-секвенирования
Клиническое применение отобранных клонов по отдельности или в комбинации
Необязательные анализы клонов in vitro для отбора оптимальной аффинности и TCR-сигнализации
Необязательные исследования на животных in vivo со всеми клонами или с выбранными клонами
Идентификация наиболее производительных клонов путем NSG-секвенирования
Клинические исследования на людях со всеми клонами или с отобранными клонами
Идентификация наиболее производительных клонов путем NSG-секвенирования
Клиническое применение отобранных клонов по отдельности или в комбинации

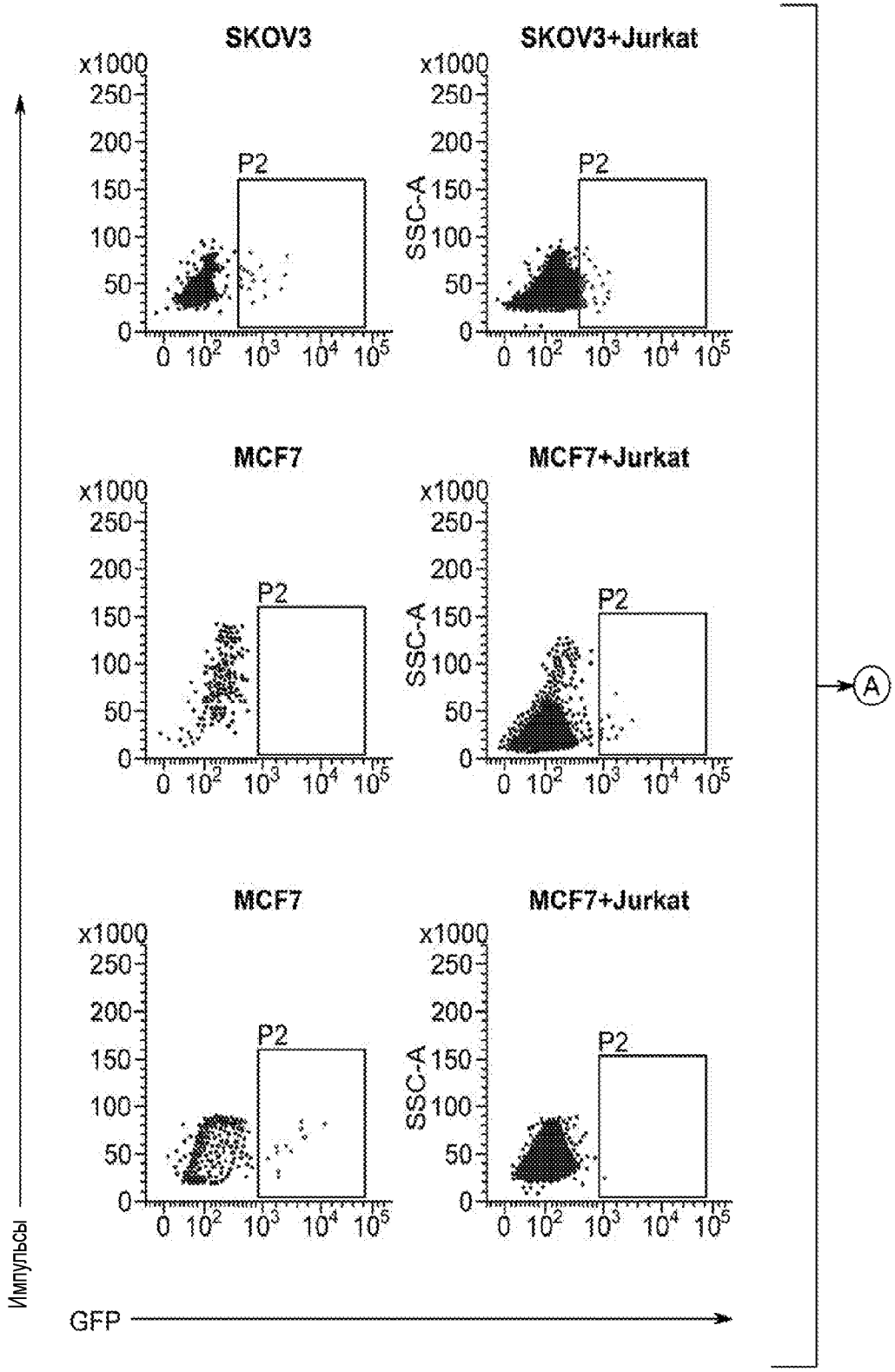
Фиг. 12


RAJI
RAJI+Jurkat
HEL
HEL+Jurkat
U266
U266+Jurkat
x1000
250
200
150
100
50
0
P2
SSC-A
0 10^2 10^3 10^4 10^5
Импульсы
GFP
A

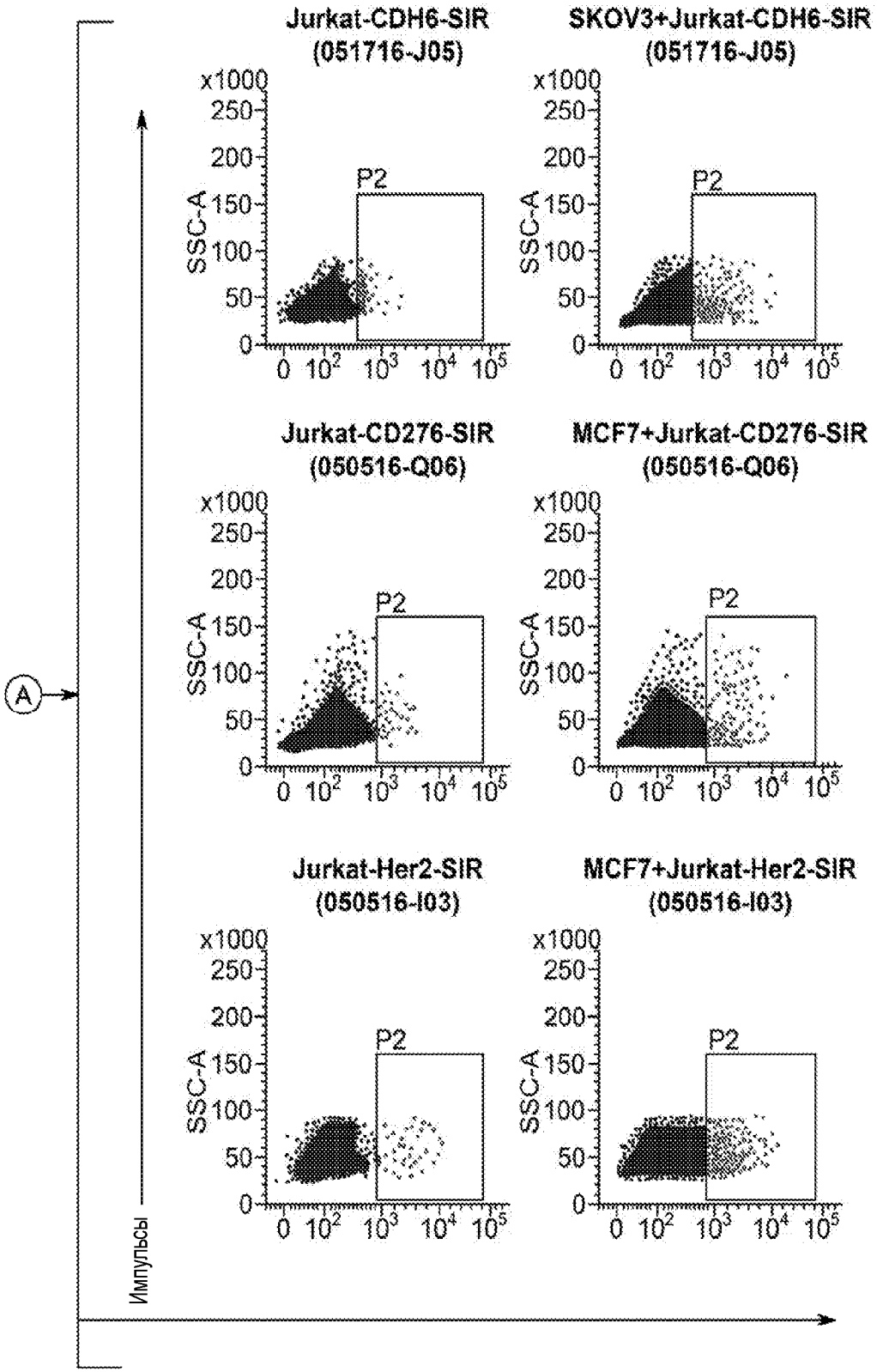
Фиг. 13A-A


Jurkat-CD19-SIR
(051716-I08)
RAJI+Jurkat-CD19-SIR
(051716-I08)
Jurkat-MPL-SIR
(040716-A07)
HEL+Jurkat-MPL-SIR
(040716-A07)
Jurkat-BCMA-SIR
(011116-A07)
U266+Jurkat-BCMA-SIR
(011116-A07)
x1000
250
200
150
100
50
0
SSC-A
P2
0 10^2 10^3 10^4 10^5
A
Импульсы

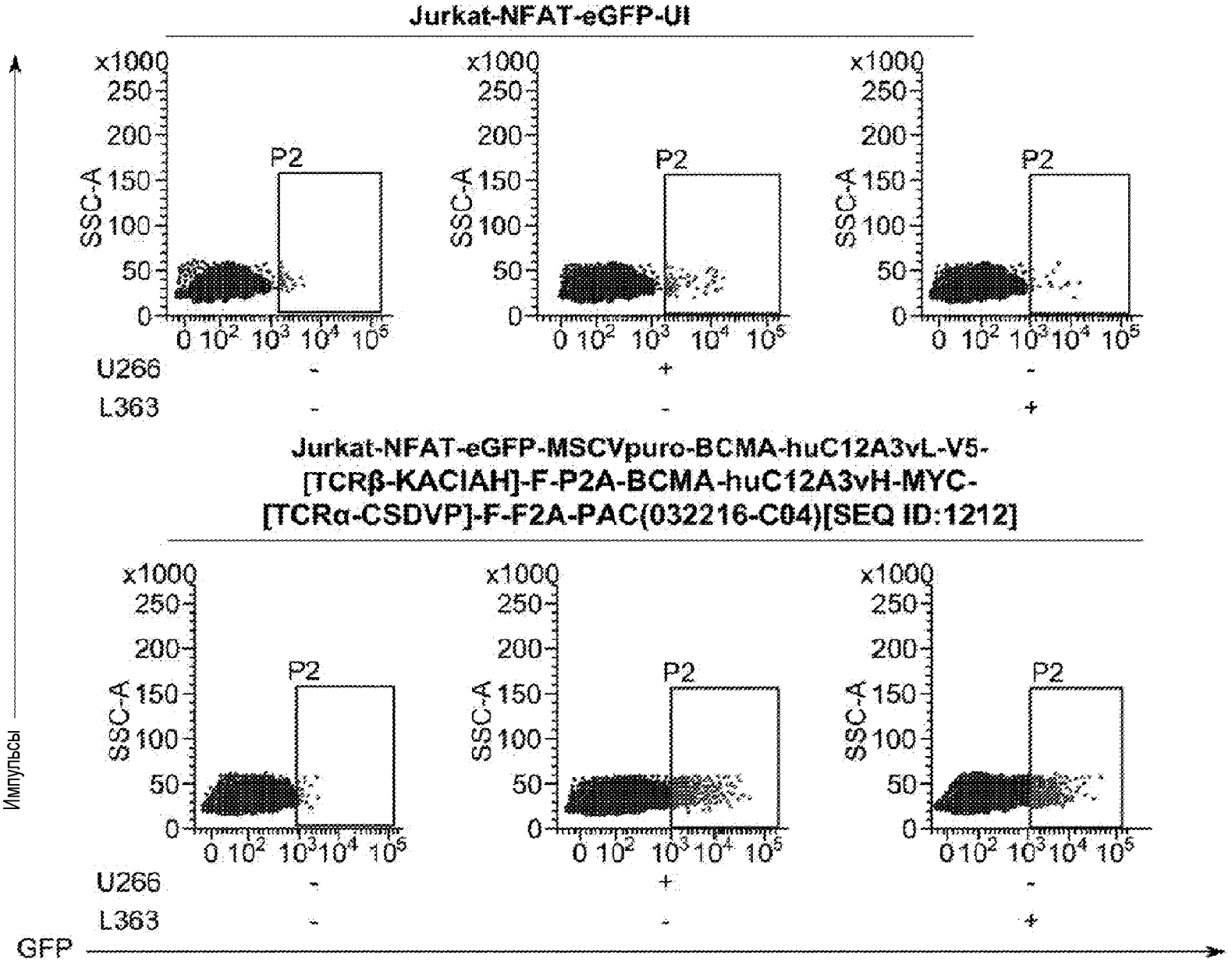
Фиг. 13A-A'


SKOV3
SKOV3+Jurkat
MCF7
MCF7+Jurkat
MCF7
MCF7+Jurkat
x1000
250
200
150
100
50
0
P2
SSC-A
0 10^2 10^3 10^4 10^5
A
Импульсы
GFP

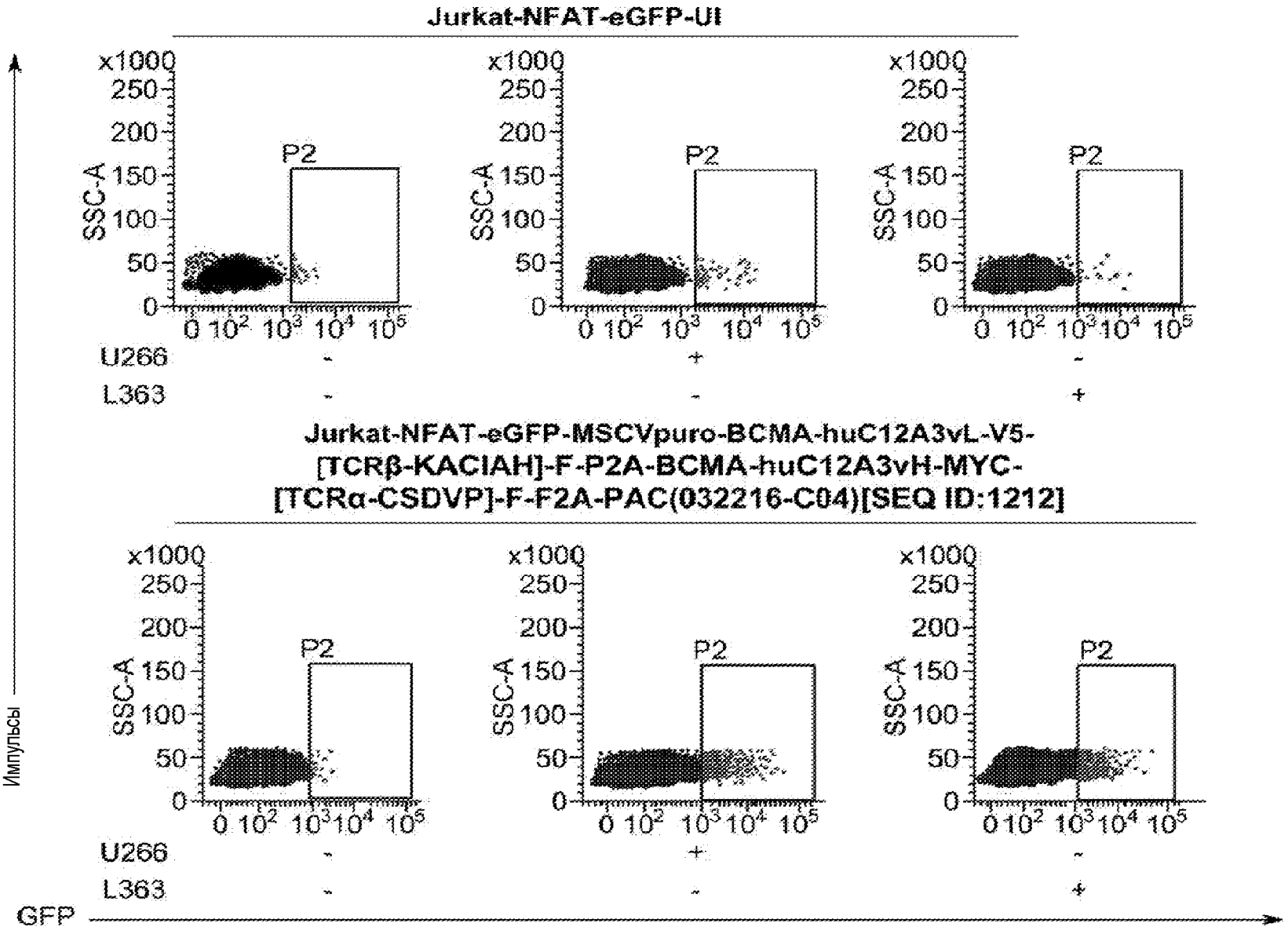
Фиг. 13B-B


Jurkat-CDH6-SIR
(051716-J05)
SKOV3+Jurkat-CDH6-SIR
(051716-J05)
Jurkat-CD276-SIR
(050516-Q06)
MCF7+Jurkat-CD276-SIR
(050516-Q06)
Jurkat-Her2-SIR
(050516-I03)
MCF7+Jurkat-Her2-SIR
(050516-I03)
x1000
250
200
150
100
50
0
SSC-A
P2
0 10^2 10^3 10^4 10^5
A
Импульсы

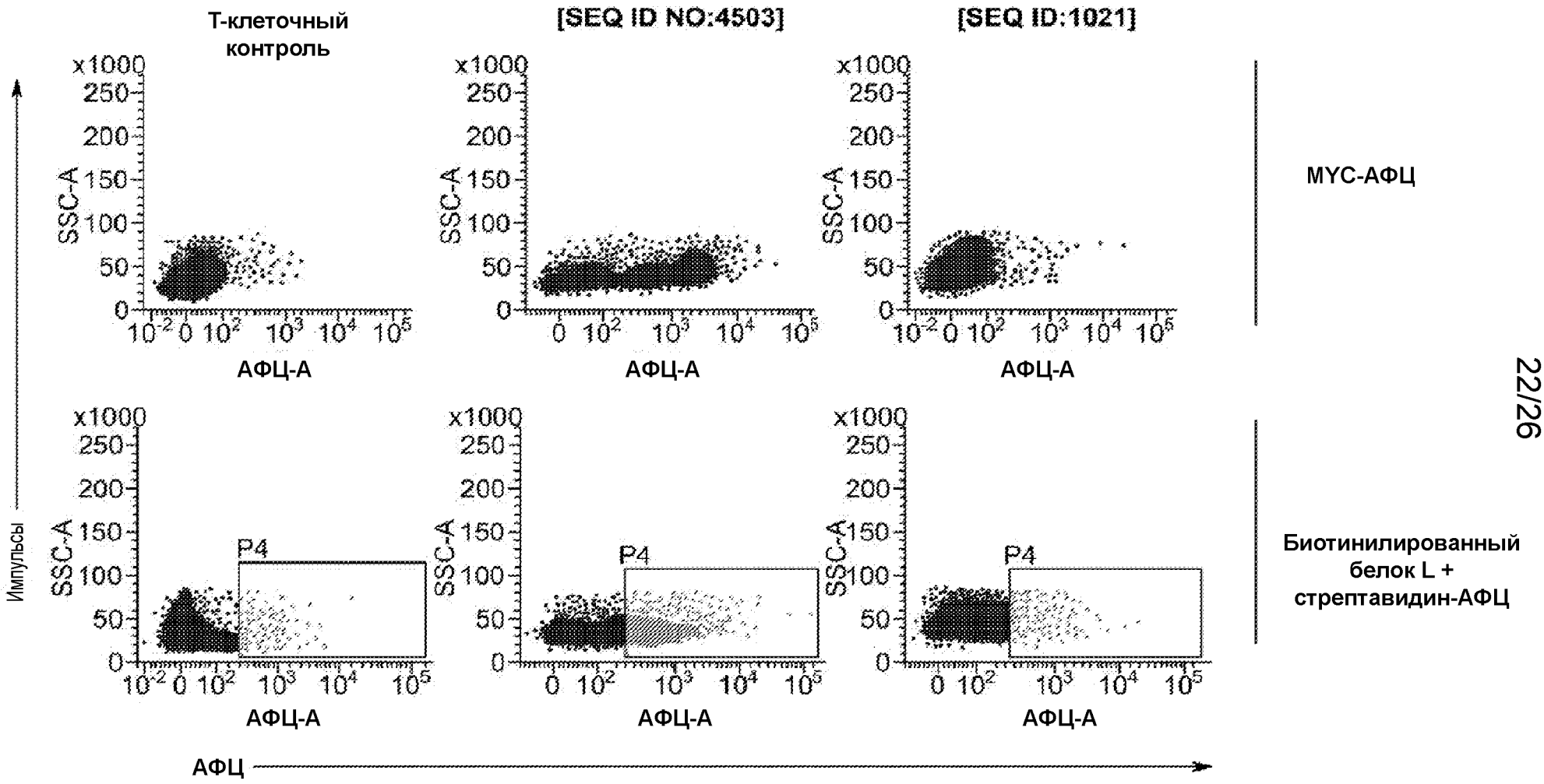
Фиг. 13B-B'


Jurkat-NFAT-eGFP-UI
Jurkat-NFAT-eGFP-MSCVpuro-BCMA-huC12A3vL-V5-
[TCRβ-KACIAH]-F-P2A-BCMA-huC12A3vH-MYC-
[TCRα-CSDVP]-F-F2A-PAC(032216-C04)[SEQ ID:1212]
x1000
250
200
150
100
50
0
SSC-A
P2
0 10^2 10^3 10^4 10^5
U266
L363
Импульсы
GFP

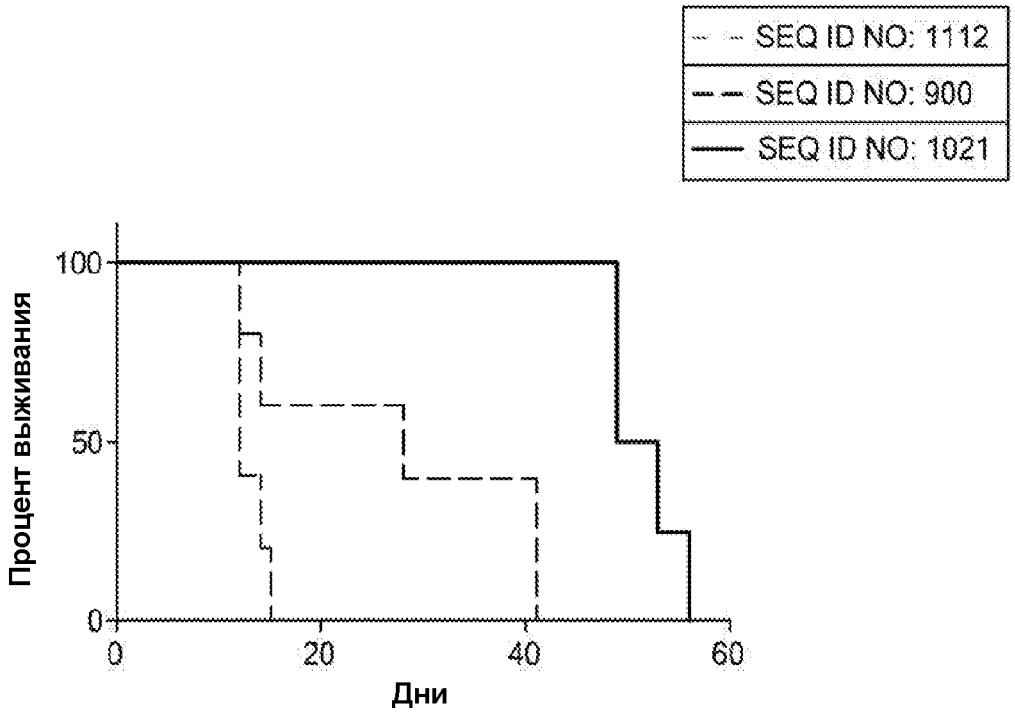
ФИГ.14


Jurkat-NFAT-eGFP-UI
x1000
250
200
150
100
50
0
SSC-A
P2
0 10^2 10^3 10^4 10^5
U266 - + -
L363 - - +
Jurkat-NFAT-eGFP-MSCVpuro-BCMA-huC12A3vL-V5-
[TCRβ-KACIAH]-F-P2A-BCMA-huC12A3vH-MYC-
[TCRα-CSDVP]-F-F2A-PAC(032216-C04)[SEQ ID:1212]
Импульсы
GFP

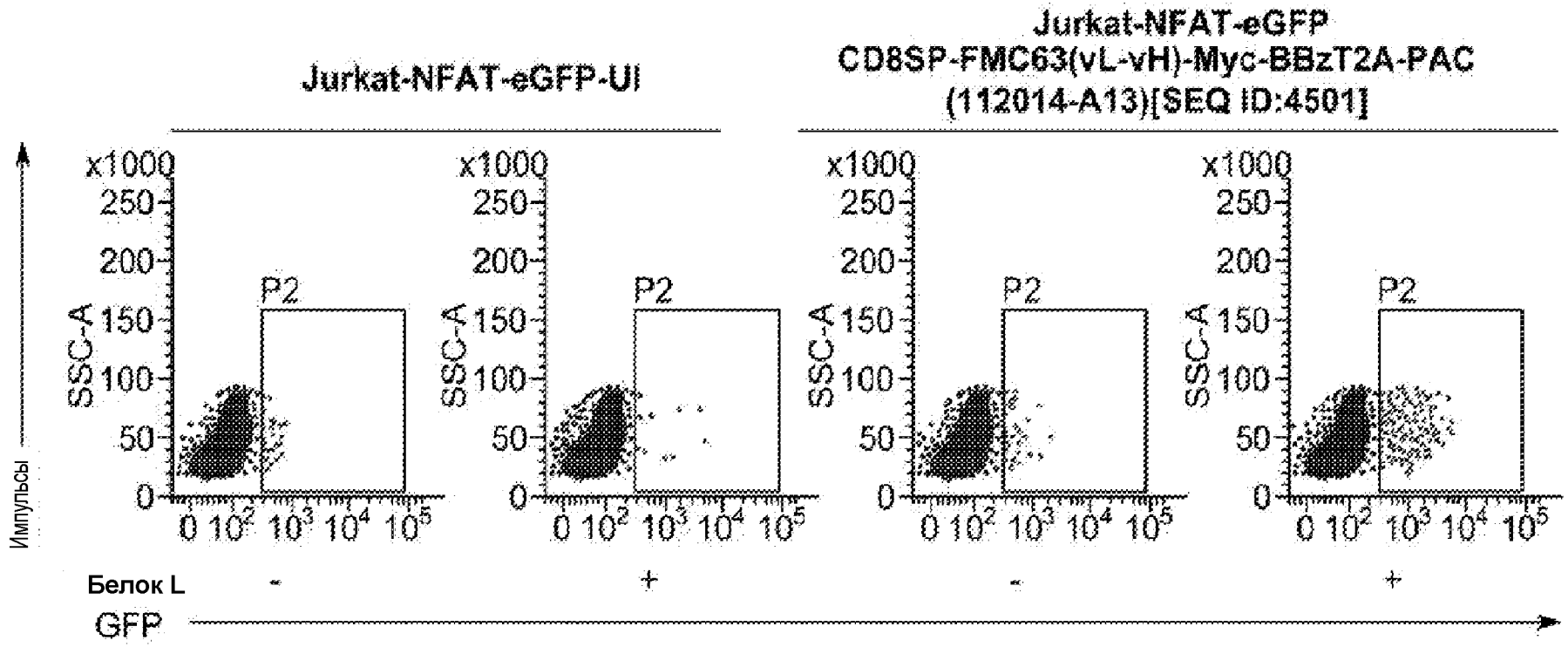
Фиг. 15


Т-клеточный контроль
[SEQ ID NO:4503]
[SEQ ID:1021]
MYC-АФЦ
Биотинилированный белок L + стрептавидин-АФЦ
Импульсы
АФЦ
SSC-A
АФЦ-A
P4
x1000

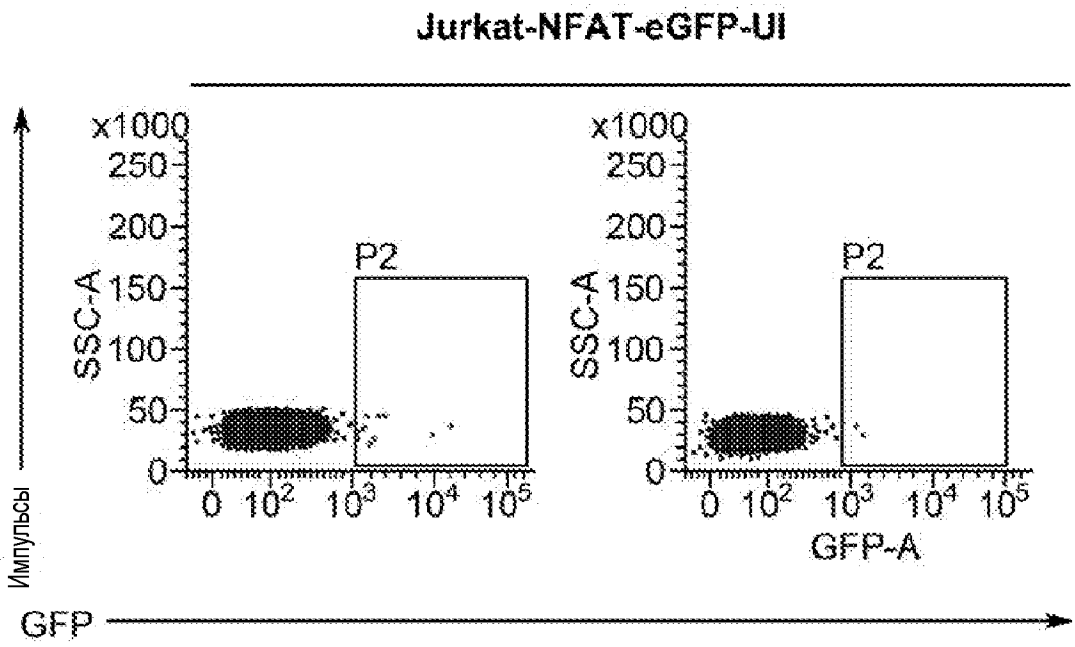
Фиг. 16


SEQ ID NO: 1112
SEQ ID NO: 900
SEQ ID NO: 1021
Процент выживания
100
50
0
0
20
40
60
Дни

Фиг. 17

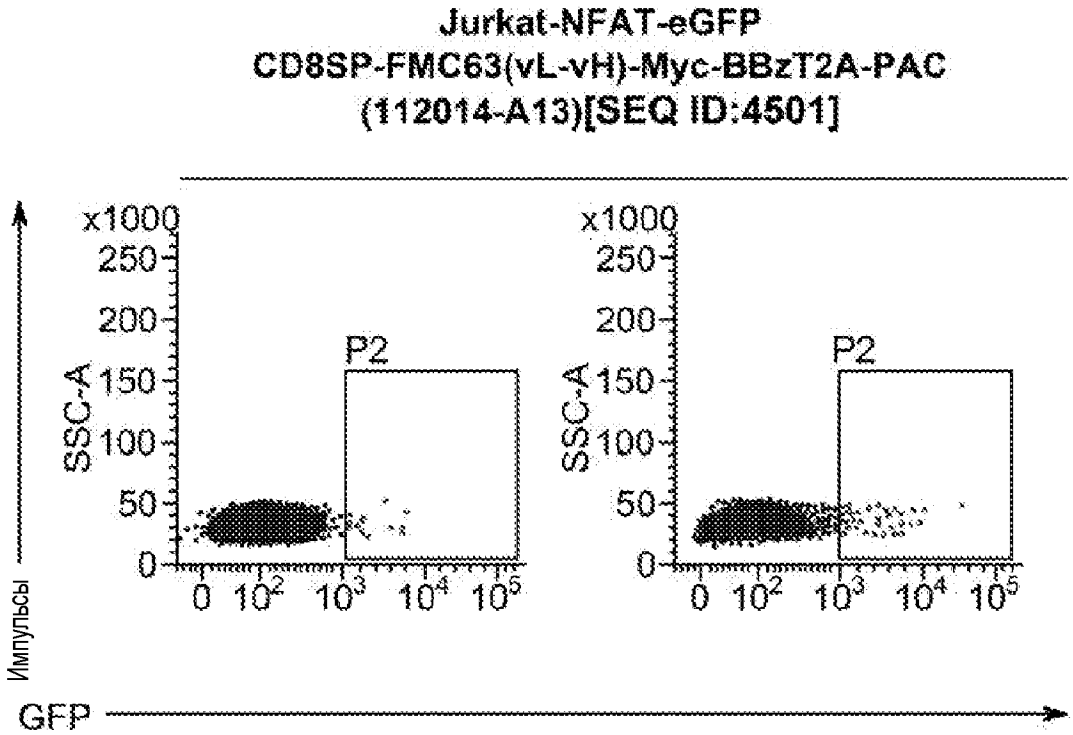

Jurkat-NFAT-eGFP-UI
Jurkat-NFAT-eGFP
CD8SP-FMC63(vL-vH)-Myc-BBzT2A-PAC
(112014-A13)[SEQ ID:4501]
x1000
250
200
150
100
50
0
SSC-A
P2
0 10^2 10^3 10^4 10^5
Импульсы
Белок L
-
+
GFP

Фиг. 18



Белок L: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-MIu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

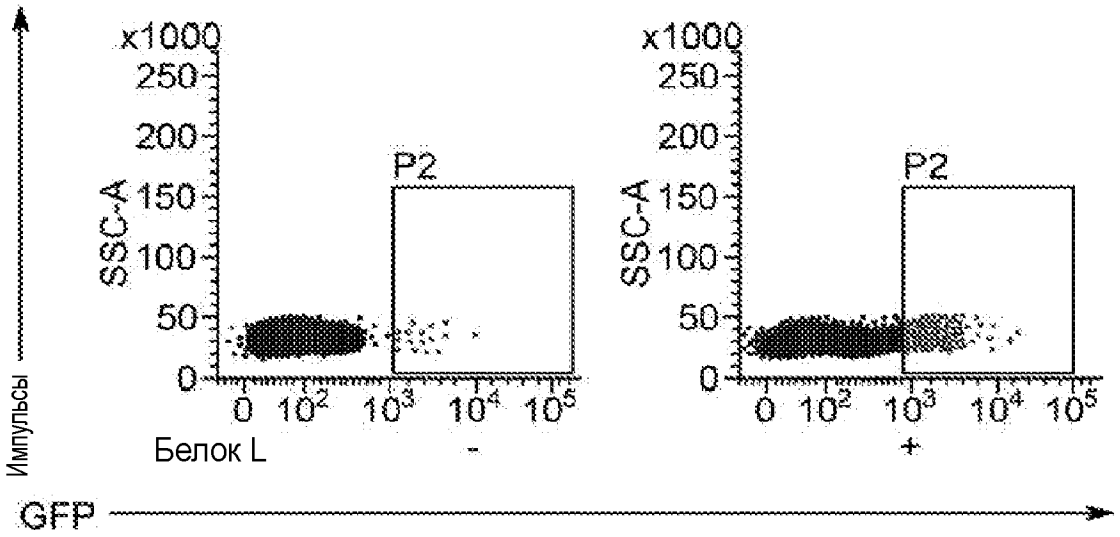
Фиг. 19A



Белок L: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-MIu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

Фиг. 19B

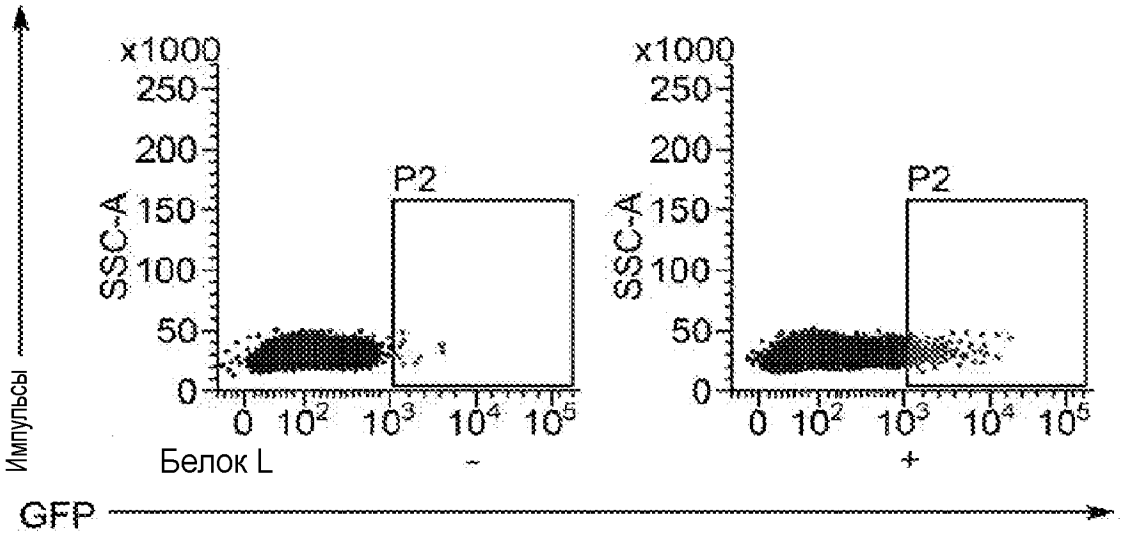
Jurkat-NFAT-eGFP
CD8SP-HuLuc64-vL-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-
SP-HuLuc64-vH-Myc-[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC
(092916-E07)(SEQ ID:1253)



Белок L: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-Mlu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

Фиг. 19C

Jurkat-NFAT-eGFP
CD8SP-V5-[hTCRb-KACIAH]-F-P2A-CD8SP-
CD19Bu12-vL-Gly-Ser-Линкер-CD19Bu12-vH-Myc
[hTCRa-CSDVP]-F-F2A-PAC (082815-E05)(SEQ ID:1622)



Белок L: 293-pLenti-EF1-Nhe-IgHSP-ECoR1-ProLII-BstB1-ProLII-Mlu-Myc-CD8-BBz-XS-T2A-PAC-K01(072716-K01)

Фиг. 19D