(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091123 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.11

(22) Дата подачи заявки
2018.11.14

(51) Int. Cl. ***A61K 38/00*** (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)

(54) ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК

(31) **62/585,770; 62/717,165**
(32) **2017.11.14; 2018.08.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/060902**
(87) **WO 2019/099440 2019.05.23**

(71) Заявитель:
ЭРСЕЛЛКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хилберт Дэвид М., Суэрс Джеффри С., Лафлер Дэвид В. (US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н. (RU)

(57) В данном документе предложены композиции на основе многофункционального химерного антигенного рецептора (CAR) и их применение для направления иммунных ответов на клетки-мишени. Композиции применяют для лечения гиперпролиферативных расстройств, таких как рак. Предложенные способы обычно включают применение клетки CAR в комбинации с адаптером. Адаптер дает возможность модулировать, изменять и/или перенаправлять иммунный ответ, опосредованный клетками CAR in vitro и in vivo. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию для уменьшения или элиминации экспрессии целевой антигенной детерминанты.

202091123 A1

202091123 A1

ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИММУННЫХ КЛЕТОК

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Адоптивный перенос генетически модифицированных Т-клеток является быстро развивающимся инновационным методом лечения рака. Т-клетки со сконструированным химерным антигенным рецептором (CAR) представляют собой возобновляемые лекарственные средства со способностью обеспечивать устойчивый функциональный иммунитет. Клиническая эффективность была продемонстрирована с CAR T CD19 при ряде гематологических злокачественных опухолей, и были получены обнадеживающие ранние клинические данные для других генетически модифицированных CAR T при солидных опухолях. Однако перед тем, как технология CAR сможет более полно реализовать свой существенный потенциал, необходимо решить серьезные задачи.

[0002] Текущие клинические испытания с Т-клетками CAR отмечают высокую частоту рецидивов в течение одного года или менее из-за неспособности Т-клеток CAR бороться с потерей антигена и присущей гетерогенностью фенотипа рака или опухоли. Более того, современные технологии CAR не приспособлены к таким изменениям при фенотипе рака или опухоли. Например, в солидных опухолях современные технологии CAR демонстрируют ограниченную эффективность из-за гетерогенности опухолевых мишеней и неспособности перепрограммировать Т-клетки CAR для распознавания расширенного набора антигенных мишеней, экспрессируемых с течением времени. В дополнение к повышению долговечности и устойчивости клинических реакций, другие ключевые препятствия для использования современных технологий на основе клеток CAR включают время, необходимое для создания Т-клеток CAR, и субоптимальную специфичность, эффективность и безопасность клеток CAR для использования при раковых заболеваниях, а не только лейкозах. Соответственно, существует потребность в технологии на основе клеток CAR, которая обеспечивает одновременную и/или последовательную мультиспецифичность мишени и возможность модулировать, изменять или перенаправлять иммунные ответы, опосредованные клетками CAR in vivo.

[0003] Трансплантация костного мозга (BMT — англ.: bone marrow transplantation) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT — англ.: hematopoietic stem cell transplantation) обещают исправить любые заболевания крови или иммунной системы. Czechowicz et al., Blood 128 (22): 493 (2016). Несмотря на их огромный потенциал, клиническое использование BMT и HSCT остается довольно ограниченным отчасти из-за серьезных рисков безопасности и токсичности, связанных с

современными режимами химиотерапии/подготовки посредством высокой дозировкой для подготовки пациентов к пересадке и последующему донорскому приживлению HSC. Наиболее распространенные токсические эффекты, испытываемые пациентами, включают нейтропению, инфекции, анемию, мукозит, бесплодие, повреждение органов, особенно в границах костного мозга, и вторичные злокачественные новообразования. Полная элиминация этих режимов токсического состояния значительно улучшит профиль

[0004] безопасности BMT и HSCT и расширит потенциальное применение, включив в него множество других незлокачественных гематологических расстройств, широкий спектр аутоиммунных расстройств, а также облегчит трансплантацию солидного органа. Соответственно, существует необходимость в разработке улучшенных режимов подготовки, которые ограничивают или элиминировать токсичность, связанную с текущей высокодозной химиотерапией/облучением, а также эффективно лечат основное заболевание.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном документе предложены композиции на основе многофункционального химерного антигенного рецептора (CAR) и их применение для направления иммунных ответов на клетки-мишени. Композиции применяют для лечения гиперпролиферативных расстройств, таких как рак. Предложенные способы обычно включают применение клетки CAR в комбинации с адаптером. Адаптер дает возможность модулировать, изменять и/или перенаправлять иммунный ответ, опосредованный клетками CAR in vitro и in vivo.

[0006] Данное раскрытие относится к композициям, содержащим: (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит домен связывания антигенной детерминанты (ADBD — англ.: antigenic determinant binding domain), и (b) растворимый белок («адаптер»), который содержит (i) антигенную детерминанту (AD — англ.: antigenic determinant) и (ii) и ADBD. В данном раскрытии также предложены способы уничтожения клетки-мишени с помощью композиций, предложенных в данном документе, включая терапевтическое применение композиций, предложенных в данном документе.

[0007] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0008] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена

композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD — англ.: alternative scaffold binding domain), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0010] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащую: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0011] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0012] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0013] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая: (a) клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

[0014] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит

(i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0015] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0016] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0017] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0018] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0019] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения одной или более клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0020] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0021] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0022] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0023] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт

композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0024] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0025] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0026] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0027] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к одной или более клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который

связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0028] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0029] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с CAR, причем (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0030] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0031] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0032] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера

пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0033] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0034] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD и второй AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0035] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0036] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0037] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD,

который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0038] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0039] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ перенаправления иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0040] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0041] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0042] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD и второй AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на

указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0043] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0044] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0045] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0046] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0047] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту,

в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0048] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0049] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0050] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0051] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD и второй AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени

или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0052] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0053] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0054] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0055] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0056] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR,

причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0057] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ перенаправления лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени.

[0058] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0059] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, в котором (a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0060] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD и второй AD присутствуют на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0061] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) пациента лечили адаптером,

содержащим (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0062] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0063] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0064] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке, при этом сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD клетку CD45 в анализе in vitro, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45.

[0065] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клеток-мишеней человека, экспрессирующих CD45, включающий приведение в контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, причем сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке.

[0066] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени человека, экспрессирующих CD45, включающий приведение в контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, причем сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке.

[0067] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, причем сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке человека, при этом первая AD не является по меньшей мере одной AD CD45, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую CD45 клетку в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с по меньшей мере одной AD CD45 человека, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека.

[0069] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека и адаптером, при этом

клетка-мишень экспрессирует CD45, при этом сконструированная иммунной эффекторной клеткой человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке человека, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека и адаптером, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, при этом сконструированная иммунная эффекторная клетка человека содержит (a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке человека, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0071] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа к клетке-мишени, экспрессирующей CD45 у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке человека, и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0072] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа к клетке-мишени, экспрессирующей CD45 у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания

антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке, причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0073] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа к клетке-мишени, экспрессирующей CD45 у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45, при этом субъекту вводят сконструированную иммунную эффекторную клетку человека содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке.

[0074] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке человека, и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0075] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты

(ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке, причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45.

[0076] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45, при этом субъекту вводят сконструированную иммунную эффекторную клетку человека содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке.

[0077] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке, причем сконструированная клетка не экспрессирует первую AD.

[0078] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт клетки-мишени со сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке.

[0079] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества

сконструированной иммунной эффекторной клеткой человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке.

[0080] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке.

[0081] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (1) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке; и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени.

[0082] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку,

экспрессирующую вторую AD, в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

[0083] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа к клетке-мишени у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке человека, и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD, распознаваемую CAR и второй ADBD, который способен связывать вторую AD, при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени.

[0084] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена сконструированная иммунной эффекторной клетка человека, содержащая (a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке, причем сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD, в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

[0085] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий (a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной иммунной эффекторной клетки человека, содержащей (i) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (1) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), содержащих первый ADBD, который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке; и (b) введение субъекту

терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени.

[0086] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложено:

[1.] Композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[2.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[3.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[4.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[5.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[6.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[7.] композиция, содержащая:

(a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

[8.] композиция по любому из [1]-[7], в которой CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv);

[9.] композиция по любому из [1]-[7], в которой CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD);

[10.] композиция по [9], в которой CAR содержит домен D, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[11.] композиция по любому из [1]-[10], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[12.] композиция по [11], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[13.] композиция по [11], в которой CAR содержит домен D и scFv;

[14.] композиция по [11], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[15.] композиция по [11], в которой CAR содержит 2 домена D;

[16.] композиция по любому из [1]-[15], в которой внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[17.] композиция по [16], в которой внутриклеточный домен CAR содержит домен первичный сигнальный домен;

[18.] композиция по [16], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен Cd3ζ;

[19.] композиция по [17] или [18], в которой внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[20.] композиция по [19], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[21.] композиция по [20], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[22.] композиция по любому из [1]-[21], в которой CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[23.] композиция по [22], в которой CAR связывается с BCMA, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[24.] композиция по [22], в которой CAR связывается с CD123, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 340-77 и 773;

[25.] композиция по [22], в которой CAR связывается с CD19, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[26.] композиция по [22], в которой CAR связывается с CD22, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[27.] композиция по [22], в которой CAR связывается с CS1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[28.] композиция по [22], в которой CAR связывается с HER2, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[29.] композиция по [22], в которой CAR связывается с PDL1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[30.] композиция по любому из [1]-[21], в которой CAR связывается с p26 AFP, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

[31.] композиция по любому из [1]-[30], в которой CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

[32.] композиция по [31], в которой CAR связывается с CD19 и CD123;

[33.] композиция по [31], в которой CAR связывается с BCMA или CS1;

[34.] композиция по [31], в которой CAR связывается с CD22 и CD123;

[35.] композиция по [31], в которой CAR связывается с PDL1 и CD123;

[36.] композиция по [32], в которой CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[37.] композиция по [36], в которой CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

[38.] композиция по [32], в которой CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[39.] композиция по [33], в которой CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

[40.] композиция по [39], в которой CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

[41.] композиция по [33], в которой CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

[42.] композиция по [39], в которой CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

[43.] композиция по [34], в которой CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[44.] композиция по [43], в которой CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

[45.] композиция по [34], в которой CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

[46.] композиция по [35], в которой CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[47.] композиция по [46], в которой CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

[48.] композиция по [35], в которой CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123;

[49.] композиция по [32], в которой CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[50.] композиция по любому из [1]-[49], в которой адаптер содержит AD опухолевого антигена, необязательно, при этом опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[51.] композиция по [1]-[50], в которой адаптер содержит AD, который представляет собой эпитоп p26 AFP или AFP, и, необязательно, содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123 -;

[52.] композиция по любому из [1]-[51], в которой адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

[53.] композиция по любому из [1]-[51], в которой адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

[54.] композиция по [53], в которой адаптер содержит домен D, и, необязательно, при этом адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[55.] композиция по любому из [1]-[54], в которой адаптер содержит два ADBD;

[56.] композиция по [55], в которой два ADBD (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена или (d) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке, или (e) связываются различными антигенами на разных клетках;

[57.] композиция по [55] или [56], в которой адаптер содержит два ASBD;

[58.] композиция по любому из [55]-[57], в которой адаптер содержит два домена D, и, необязательно, при этом адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 44-1079;

[59.] композиция по любому из [55] или [56], в которой адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

[60.] композиция по [59], в которой адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D;

[61.] композиция по любому из [1]-[60], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[62.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[63.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[64.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[65.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[66.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[67.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[68.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI или BAFFR;

[69.] композиция по [61], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[70.] композиция по любому из [1]-[69], в которой адаптер является биспецифическим;

[71.] композиция по [70], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

[72.] композиция по [70], в которой адаптер содержит первый ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

[73.] композиция по [70], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123;

[74.] композиция по [70], в которой адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123;

[75.] композиция по любому из [1]-[74], в которой клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[76.] композиция по [75], в которой опухолевую клетку выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичника;

[77.] композиция по [75], в которой опухолевая клетка представляет собой

множественную миелому;

[78.] композиция по [75], в которой по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[79.] композиция по [75], в которой первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки;

[80.] композиция по [79], в которой первая и вторая опухолевые клетки представляют собой опухолевые клетки одного и того же типа;

[81.] композиция по [79], в которой первая и вторая опухолевые клетки представляют собой опухолевые клетки разного типа;

[82.] композиция по [80] или [81], в которой опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичника;

[83.] композиция по [82], в которой опухолевые клетки представляют собой множественную миелому;

[84.] композиция по любому из [1]-[83], в которой клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

[85.] композиция по [84], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[86.] композиция по [84], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой клетку NK;

[87.] композиция по любому из [1]-[86], в которой клетка, экспрессирующая CAR, уничтожает клетку-мишень;

[88.] композиция по любому из [1]-[87], в которой связывание адаптера с антигенной детерминантой блокирует активность антигена, содержащего AD;

[89.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт клетки-мишени с композицией по любому из [1]-[88];

[90.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается

со второй AD на указанной клетке-мишени;

[91.] способ уничтожения одной или более клеток-мишеней, включающий приведение в контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[92.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[93.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[94.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[95.] способ уничтожения одной или более клеток-мишеней, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[96.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[97.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[98.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[99.] способ доставки иммунного ответа к одной или более клеткам-мишеням, включающий приведение в контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[100.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[101.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[102.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой,

экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[103.] способ доставки иммунного ответа к одной или более клеткам-мишеням, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[104.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[105.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и

(ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[106.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[107.] способ перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[108.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[109.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-

мишени;

[110.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[111.] способ направления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[112.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[113.] способ уничтожения клетки-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[114.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[115.] способ перенаправления иммунного ответа на клетку-мишень у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[116.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[117.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[118.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный

рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[119.] способ направления иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[120.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[121.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[122.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[123.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[124.] способ перенаправления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[125.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной

детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[126.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[127.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[128.] способ направления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[129.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[130.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[131.] способ по любому из [122]-[130], в которой пролиферативное расстройство или рак выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичника;

[132.] способ по любому из [122]-[130], в котором пролиферативное расстройство или рак представляет собой множественную миелому;

[133.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[134.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли,

включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[135.] способ перенаправления лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

[136.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[137.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение адаптера пациенту, причем

(a) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

[138.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[139.] способ направления лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и

(b) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[140.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[141.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(b) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; и

(c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

[142.] способ по любому из [133]-[141], в котором гематологическую

злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[143.] способ по любому из [133]-[141], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой множественную миелому;

[144.] способ по любому из [90]-[131], в котором CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv);

[145.] способ по любому из [90]-[143], в котором CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD);

[146.] способ по [145], в котором CAR содержит домен D, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[147.] способ по любому из [90]-[146], в котором CAR содержит 2 ADBD;

[148.] способ по [147], в котором CAR содержит ASBD и scFv;

[149.] способ по [147], в котором CAR содержит домен D и scFv;

[150.] способ по [147], в котором CAR содержит 2 ASBD;

[151.] способ по [147], в котором CAR содержит 2 домена D;

[152.] способ по любому из [90]-[151], в котором внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[153.] способ по [152], в котором внутриклеточный домен CAR содержит домен первичный сигнальный домен;

[154.] способ по [152], в котором внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен Cd3ζ;

[155.] способ по [153] или [154], в котором внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[156.] способ по [155], в котором внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[157.] способ по [156], в котором внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[158.] способ по любому из [90]-[157], в котором CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[159.] способ по [158], в котором CAR связывается с BCMA, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[160.] способ по [158], в котором CAR связывается с CS1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[161.] способ по [158], в котором CAR связывается с CD123, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[162.] способ по [158], в котором CAR связывается с CD19, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[163.] способ по [158], в котором CAR связывается с CD22, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[164.] способ по [158], в котором CAR связывается с HER2, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[165.] способ по [158], в котором CAR связывается с PDL1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[166.] способ по любому из [90]-[157], в котором CAR связывается с p26 AFP, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

[167.] способ по любому из [90]-[166], в котором CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

[168.] способ по [167], в котором CAR связывается с CD19 и CD123;

[169.] способ по [167], в котором CAR связывается с CD22 и CD123;

[170.] способ по [167], в котором CAR связывается с PDL1 и CD123;

[171.] способ по [167], в котором CAR связывается с CS1 и BCMA;

[172.] способ по [168], в котором CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с C123;

[173.] способ по [172], в котором CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

[174.] способ по [168], в котором CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[175.] способ по [169], в котором CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[176.] способ по [175], в котором CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

[177.] способ по [169], в котором CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

[178.] способ по [170], в котором CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123;

[179.] способ по [178], в котором CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

[180.] способ по [170], в котором CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123;

[181.] способ по [168], в котором CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

[182.] способ по [171], в котором CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

[183.] способ по [182], в котором CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

[184.] способ по [171], в котором CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

[185.] способ по [171], в котором CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

[186.] способ по любому из [90]-[185], в котором адаптер содержит AD опухолевого антигена, необязательно, при этом опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

[187.] способ по [90]-[186], в котором адаптер содержит AD, который представляет собой эпитоп p26 AFP или AFP, и, необязательно, содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123;

[188.] способ по любому из [90]-[187], в котором адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

[189.] способ по любому из [90]-[187], в котором адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

[190.] способ по [189], в котором адаптер содержит домен D, и, необязательно, при этом адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

[191.] способ по любому из [90]-[190], в котором адаптер содержит два ADBD;

[192.] способ по [191], в котором два ADBD (a) являются одинаковыми, (b)

связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена или (d) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке, или (e) связываются различными антигенами на разных клетках;

[193.] способ по [191] или [192], в котором адаптер содержит два ASBD;

[194.] способ по любому из [191], [192] или [193], в котором адаптер содержит два домена D, и, необязательно, при этом адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 44-1079;

[195.] способ по [191] или [192], в котором адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

[196.] способ по [195], в котором адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D;

[197.] способ по любому из [90]-[196], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CS1, HER2, CD123, CD19, CD22, TACI, BAFFR и PDL1;

[198.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[199.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[200.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[201.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[202.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[203.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

[204.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI или BAFFR;

[205.] способ по [197], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается

с PDL1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[206.] способ по любому из [90]-[205], в котором адаптер является биспецифическим;

[207.] способ по [206], в котором адаптер содержит первый ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

[208.] способ по [206], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

[209.] способ по [206], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123;

[210.] способ по [206], в котором адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123;

[211.] способ по любому из [90]-[210], в котором клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[212.] способ по [211], в котором опухолевую клетку выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичника;

[213.] способ по [211], в котором опухолевая клетка представляет собой множественную миелому;

[214.] способ по [211], в котором по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

[215.] способ по [211], в котором первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки;

[216.] способ по [215], в котором первая и вторая опухолевые клетки представляют собой опухолевые клетки одного и того же типа;

[217.] способ по [215], в котором первая и вторая опухолевые клетки представляют собой опухолевые клетки разного типа;

[218.] способ по [214] или [215], в котором опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы и рака яичника;

[219.] способ по [214] или [215], в котором опухолевые клетки представляют

собой множественную миелому;

[220.] способ по любому из [90]-[219], в котором клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

[221.] способ по [220], в котором иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[222.] способ по [220], в котором иммунная эффекторная клетка представляет собой клетку NK;

[223.] способ по любому из [90]-[222], в котором клетка, экспрессирующая CAR, уничтожает клетку-мишень;

[224.] Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD клетку CD45 в анализе in vitro, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45;

[225.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [224] с клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45 человека.

[226.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [224] с клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45 человека.

[227.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[228.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[229.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[230.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[231.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[232.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[233.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [224];

[234.] Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке,

причем первая AD не представляет собой по меньшей мере одну AD CD45 человека, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD CD45 клетку в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается по меньшей мере с одной AD CD45 человека, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека;

[235.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [234] с адаптером и клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45;

[236.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [234] с адаптером и клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[237.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [234] с адаптером и раковой клеткой, причем раковая клетка экспрессирует CD45, и при этом адаптер

содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45;

[238.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[239.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[240.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[241.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[242.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234]; причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[243.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[244.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[245.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[246.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[247.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[248.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[249.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[250.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[251.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[252.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[253.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[254.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[255.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[256.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека;

[257.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [234], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45

человека;

[258.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [234];

[259.] Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка не экспрессирует первую AD;

[260.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [259] с клеткой-мишенью.

[261.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [259] с клеткой-мишенью;

[262.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[263.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[264.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[265.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[266.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259];

[267.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт

сконструированной клетки по [259] с адаптером и клеткой-мишенью, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD;

[268.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [259] с адаптером и клеткой-мишенью, и при этом адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[269.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [259] с адаптером и клеткой рака, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке рака;

[270.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[271.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[272.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[273.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[274.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного

заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[275.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[276.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[277.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[278.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[279.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[280.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на

клетке-мишени;

[281.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[282.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[283.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [259], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[284.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [259];

[285.] Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[286.] Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

(a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

(b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[287.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[288.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[289.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[290.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[291.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286];

[292.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с адаптером и клеткой-мишенью, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[293.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с адаптером и клеткой-мишенью, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который

специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[294.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по [285] или [286] с адаптером и раковой клеткой, причем адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на раковой клетке;

[295.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[296.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[297.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[298.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[299.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286]; причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[300.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[301.] способ истощения лимфоцитов, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[302.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[303.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и при этом вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[304.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со

второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[305.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[306.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[307.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

(a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286] и

(b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[308.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по [285] или [286], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[309.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по [285] или [286], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[310.] выделенный полипептид-адаптер, содержащий (1) антигенную детерминанту (AD) и (b) один или более доменов связывания антигенной детерминанты

(ADBD),

причем по меньшей мере один ADBD специфически связывается с AD CD45 человека, и при этом приведение в контакт адаптера с клеткой-мишенью, экспрессирующей AD CD45 в присутствии сконструированной клетки по [234] способно направлять иммунный ответ сконструированной клетки на клетку-мишень в анализе in vitro.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ/ФИГУР

[0087] Фиг. 1A-1D: Цитолитическая активность CD123-специфических (cg06) и BCMA-специфических (bc-40) CAR сравнивалась с CAR без известной специфичности к мишени (α3D) на панели опухолей с использованием отношения эффекторных клеток к клеткам-мишеням в диапазоне от 1:4 до 1:64. Вкратце, 20000 Т-клеток, экспрессирующих CAR bc40, cg06 или α3D инкубировали с увеличением количества мишени опухоли $CD123^{+}/BCMA^{-}$ (MOLM13) (Фиг. 1A); мишени опухоли $CD123^{-}/BCMA^{+}$ (H929)(Фиг. 1B); мишени опухоли $CD123^{-}$ (RAJI)(Фиг. 1C); или мишени опухоли $CD123^{+}/BCMA^{-}$ (MOLM13)(Фиг. 1D). Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы.

[0088] Фиг. 2A -2B: Связывание адаптера ассоциируется со специфичностью связывания B адаптера и CAR Репортерные клетки Jurkat NFAT-люцифераза трансдуцировали с помощью отрицательного контрольного CAR (α3D), AFP (p26) - связывающего CAR (af03) или BCMA-связывающего CAR (bc40). На Фиг. 2A, клетки Jurkat, трансдуцированные CAR, инкубировали с 0,5 мкг белка-адаптера (4 °C в течение 20 минут), промывали и затем окрашивали анти-HIS PE (клон J095G46, 4 °C в течение 20 минут). На Фиг. 2B показана экспрессия CAR на основе окрашивания FLAG (клон L5) в сравнении с иммунизированными клетками Jurkat.

[0089] На Фиг. 3A-3C показано, что связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: специфичность адаптера управляет лизисом клеток-мишеней На Фиг. 3A SEQ, 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с различными адаптерами в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E: T равное 1: 2, донор D14-053017, 7 сутки), трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Контроль CD123-специфических CAR Т-клеток (cg06), культивируемых при том же соотношении, использовали в качестве положительного контроля для лизиса. На Фиг. 3B SEQ, 40000

клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером CD123 (cg06)-AFP (p26) в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E: T равное 1: 2, донор D16-061317, 7 сутки), трансдуцированных AFP -связывающими CAR (Af03 или Af05) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Контроль CD123-специфических CAR Т-клеток (cg06), культивируемых при том же соотношении, использовали в качестве положительного контроля для лизиса. На Фиг. 3C SEQ, 40000 клеток $BCMA^{+}$NCI H929-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером bc40-AFP (p26) в присутствии или отсутствии 10 000 Т-клеток (отношение E: T равное 1: 4, донор D15-062017, 8 сутки), плацебо трансдуцированных или трансдуцированных AFP -связывающими CAR (Af03 или Af05) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NCI-H929-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера.

[0090] На Фиг. 4A – 4D показано, что связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: специфичность адаптера управляет выработкой цитокинов Т-клетками CAR. На Фиг. 4A и 4B, донорные Т-клетки D14-053017, трансдуцированные BCMA-связывающими CAR (bc40) культивировали в течение ночи с различными адаптерами в присутствии или отсутствии клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивируемые супернатанты собирали и оценивали на продуцирование IL-2 (Фиг. 4A) и IFN-γ (Фиг. 4B). На Фиг. 4C и 4D, донорные Т-клетки D15-062017, трансдуцированные AFP-связывающими CAR (Af03 и Af05) культивировали в течение ночи с адаптером cg06-AFP (p26) в присутствии или отсутствии клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивируемые супернатанты собирали и оценивали на продуцирование IL-2 (Фиг. 4C) и IFN-γ (Фиг. 4D).

[0091] Фиг. 5: Связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: адаптер специфически управляет пролиферацией Т-клеток CAR. Донорные клетки D16-062717, трансдуцированные AFP-связывающим CAR (Af03) были мечены CFSE (10 минут при 0,5 мкМ), затем культивировались (25000) в присутствии CD123-специфического адаптера или BCMA- специфического адаптера в присутствии или отсутствии митомицин-C-обработанных CD $CD123^{-}BCMA^{+}$ NCI-H929 клеток (25000) в течение 72 часов. Через 72 часа клетки окрашивали на CD3, затем анализировали на абсолютные количества $CD3^{+}$ клеток с помощью проточной цитометрии.

[0092] На Фиг. 6A и 6B показано, что связывание адаптера совпадающих CAR:

адаптер и мишень: адаптер управляет сигналингом с помощью CAR-экспрессирующих клеток-репортеров Jurkat NFAT-люцифераза. На Фиг. 6A, 50000 репортерных клеток, ранее трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40), культивировали в течение 5 часов в присутствии различных белков-адаптеров в присутствии или в отсутствие 50000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM14, затем оценивали на активность люциферазы. На Фиг. 6B, 50000 репортерных клеток, ранее трансдуцированных AFP (p26)-связывающим CAR (af03), культивировали в течение 5 часов в присутствии специфического α3D-адаптера или белка BCMA-специфического адаптера Bc40 в присутствии или в отсутствие клеток 50000 $BCMA^{+}$ NCI-H929, затем оценивали на активность люциферазы.

[0093] На Фиг. 7A и 7B показано, что CD123-специфический адаптер с антигенной детерминантой BCMA может функционировать с BCMA-специфическим доменом D CAR (bc40) или BCMA- специфическим scFv CAR (c11D5-3). На Фиг. 7A 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером Cg06-BCMA в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E:T равное 1: 2, донор D14-062717, 9 сутки), трансдуцированных неспецифическим CAR (α3D), BCMA-связывающим CAR с доменом D (bc40) или BCMA- связывающим scFv CAR (c11D5-3) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Сплошные линии показывают рассчитанные нелинейные кривые с тремя параметрами, а пунктирная линия для c11D5-3 представлена только в иллюстративных целях. На Фиг. 7B, $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза культивировали в том же эксперименте, что и в Фиг. 7A с трансдуцированными Т-клетками в отсутствие белка-адаптера.

[0094] На Фиг. 8A и 8B показано, что AFP-специфические CAR могут одновременно иметь способность связываться с CD123 и BCMA посредством инкубации с несколькими белками-адаптерами. 10^{5} клеток Jurkat NFAT-люцифераза, трансдуцированных AFP (p26) -связывающим CAR (af03) инкубировали в общей сложности с 0,5 мкг белков-адаптеров при различных соотношениях специфических для BCMA-CD123 адаптеров (4 °C в течение 20 минут), промывали и затем инкубировали с CD123-Fc и биотинилированным BCMA (0,5 мкг каждого) (4 °C в течение 20 минут), промывали, затем определяли связывание с анти-Fc A488 и стрептавидином-PE. На Фиг. 8A представлен анализ проточной цитометрии CD123-связывания и BCMA-связывания с их соответствующими белками-мишенями, на Фиг. 8B представлено сравнение средней интенсивности флуоресценции (MFI) MFI A488 (CD123-связывание, левая ось) и MFI PE (BCMA-связывание, правая ось) данные проточной цитометрии представлены на Фиг. 8A.

[0095] На Фиг. 9A и 9B показано, что двойные адаптеры связывающих доменов управляют усилением сигналинга репортерных клеток Jurkat NFAT-люцифераза, экспрессирующих CAR, по сравнению с единичными адаптерами связывающих доменов. На Фиг. 9A, 50000 репортерных клеток, ранее трансдуцированных AFP (p26)-связывающим CAR (af03), культивировали в течение 5 часов в присутствии CD123-специфического Cg06-адаптера (Cg06-p26) или Cg06-двойного адаптерного белка (Cg06-p26-Cg06) в присутствии 50000 $CD123^+$ MOLM13 или CD123- дефицитных клеток MOLM13, затем оценивали на активность люциферазы. CD123-дефицитные клетки создавали с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. На Фиг. 9B, 50000 репортерных клеток, ранее трансдуцированных AFP (домен p26)-связывающим CAR (af03), культивировали в течение 5 часов в присутствии BCMA-специфического Bc40-адаптера (Bc40-p26) или двойного Bc40-адаптера (Bc40-p26-Bc40) в присутствии или в отсутствие клеток 50000 $BCMA^+$ U266, затем оценивали на активность люциферазы.

[0096] На Фиг. 10 показано, что связывание усеченного и полноразмерного p26 с FcRn человека зависит от pH.

[0097] На Фиг. 11A-11D показано, что адаптеры, содержащие CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319), специфические для ADBD, модулируют внутриклеточный сигналинг и уничтожение CS1-положительных опухолей. На Фиг. 11A ADBD cc02 и cc08 продемонстрировали наиболее мощный сигналинг NFAT при культивировании в присутствии экспрессирующих af59-CAR клеток JNL10 (Фиг. 11A) и CS1-положительной линии опухолевых клеток MM.1S.На Фиг. 11B показано, что биспецифический адаптер bc98-p26-cc02, способный связывать как CS1, так и с BCMA, был более мощным в своей способности передавать сигналы, чем моноспецифический BCMA-связывающий адаптер bc98-p26-α3DQ19E и моноспецифический CS1-связывающий адаптер α3DQ19E-p26-cc02.На Фиг. FIGS 11C и 11D, указано, что биспецифический bc98-p26-cc02 является эффективным адаптером для уничтожения HT929 (высокая экспрессия как BCMA и CS1 Фиг. 11C), так и MM.1S (высокая BCMA, низкая CS1 Фиг. 11D).

[0098] На Фиг. 12A-12C показано, что адаптеры, содержащие HER2-связывающий ADBD, индуцируют сигналинг в Af59-CAR, экспрессирующих клетках JNL10, культивируемых с HER2-положительной опухолью SKBR3. На Фиг. 12A показано, что адаптер, содержащий eb08 HER2-связывающий ABDB, был самым мощным стимулятором в этом анализе. На Фиг. 12B показано, что сигналинг NFAT в клетках JNL10, опосредованная адаптером, содержащим eb08, больше, чем передача, опосредованная адаптером, содержащим zHERs: 4, сравнима с сигналингом, опосредованным адаптером, содержащим 9.29, и меньше, чем у G3 и zHER2: 342. На Фиг.

12C показано, что адаптеры, содержащие HER2-связывающий eb08 или eb04, модулируют лизис опухоли дозозависимым образом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

[0099] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается обычным специалистом в области техники, к которой относится изобретение.

[0100] Следует понимать, что в тех случаях, когда варианты осуществления описаны в данном документе с формулировкой «содержащий», в противном случае также предложены аналогичные варианты осуществления, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий в основном из». Однако при использовании в формуле изобретения в качестве переходных фраз, каждая из них должна интерпретироваться отдельно и в соответствующем юридическом и фактическом контексте (например, «содержащий» считается более открытой фразой, тогда как «состоящий из» является более исключительным и «состоящим по существу из» является переходной формой).

[0101] В контексте данного документа, слова в единственном числе означают также и множественное число, если не указано иное.

[0102] Термин «и/или», используемый в такой фразе, как «A и/или B», предназначен для включения как A, так и B; A или Б; A (отдельно) и B (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «A, B и/или C», предназначен для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: A, B и C; A, B или C; A или C; A или Б; B или C; A и C; A и Б; B и C; A (один); B (один); и C (один).

[0103] В контексте данного документа подразумевается, что термин «около», используемый в отношении измеряемого значения, такого как количество, временная длительность и другие измеряемые значения, известные в данной области техники, подразумевается, как охватывающий отклонения ± 20 % или в некоторых вариантах осуществления ± 10 %. или в некоторых вариантах осуществления ± 5 %, или в некоторых вариантах осуществления ± 1 %, или в некоторых вариантах осуществления ± 0,1 % от указанного значения, поскольку такие вариации являются подходящими для выполнения раскрытых способов.

[0104] Термины «белок» и «полипептид» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения биологического полимера, содержащего звенья, полученные из аминокислот, связанных через пептидные связи; белок может состоять из двух или более полипептидных цепей.

[0105] «Рецептор клеточной поверхности» относится к молекулам и комплексам

молекул, способным принимать сигнал и передавать такой сигнал через плазматическую мембрану клетки. Примером рецептора клеточной поверхности, предложенного в данном документе, является активированный рецептор интегрина, например, активированный рецептор интегрина αvβ3 на метастатической клетке. Используемый здесь в данном документе «рецептор клеточной поверхности» также включает молекулу, экспрессируемую на поверхности клетки, которая содержит CAR, способный связывать антигенную детерминанту-мишень, представляющую интерес. Термин «рецептор» обозначает связанный с клеткой белок, который связывается или иным образом взаимодействует с молекулой (например, лигандом) и опосредует действие лиганда на клетку. В нескольких вариантах осуществления молекула, которая взаимодействует с рецептором, представляет собой биоактивную молекулу. Мембраносвязанные рецепторы клеточной поверхности характеризуются многодоменной структурой, включающей внеклеточный лигандсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный эффекторный домен, который обычно участвует в трансдукции сигнала.

[0106] Используемый в данном документе термин «химерный антигенный рецептор» или «CAR» относится к сконструированному химерному полипептиду, который прививает антиген или специфичность мишени к клетке, такой как иммунная клетка (например, Т-клетка, такая как нативная Т-клетка, центральная Т-клетка памяти, эффекторная Т-клетка памяти, NK-клетка, NKT-клетка или их множество или комбинация). CAR могут также упоминаться в данном документе как искусственные рецепторы Т-клеток, химерные рецепторы Т-клеток или химерные иммунорецепторы. CAR имеют общие структурные или функциональные свойства с рецептором иммунной функции клетки или молекулой адаптера. При связывании с родственным антигеном CAR может активировать или инактивировать цитотоксическую клетку, в которой он находится, или модулировать противоопухолевую активность клетки или иным образом модулировать иммунный ответ клеток. В некоторых вариантах осуществления CAR содержат один или более элементов (например, домен) из рецептора Т-клеток (TCR, например, дзета-цепь, связанную с комплексом рецепторов Т-клеток) или рецептор природных клеток-киллеров (NKR). В некоторых вариантах осуществления CAR содержит (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен. В некоторых вариантах осуществления CAR содержат более одного домена связывания антигенной детерминанты. В некоторых вариантах осуществления CAR содержат более одного домена связывания антигенной детерминанты, которые связываются с разными антигенными детерминантами одного и

того же антигена, разными антигенными детерминантами на разных антигенах или антигенными детерминантами, экспрессируемыми разными клетками-мишенями.

[0107] Используемый в данном документе термин «иммунная клетка» относится к клеткам иммунной системы млекопитающих, включая, без ограничения, антигенпрезентирующие клетки, В-клетки, базофилы, цитотоксические Т-клетки, дендритные клетки, эозинофилы, гранулоциты, хелперные Т-клетки, лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, клетки памяти, моноциты, природные клетки-киллеры, нейтрофилы, фагоциты, клетки плазмы и Т-клетки.

[0108] Термины «Т-клетка» и «Т-лимфоцит» являются взаимозаменяемыми и используются в данном документе как синонимы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, нативные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти или их комбинации.

[0109] Термин «аутологичный» в том смысле, в котором он используется в данном документе, относится к любому материалу, полученному от того же индивида, которому впоследствии он будет вводиться.

[0110] «Аллогенный» в том смысле, в котором он используется в данном документе, относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида, что и индивид, которому этот материал вводят. Считается, что два или более индивидов являются аллогенными по отношению друг к другу, когда гены в одном или более локусов не являются идентичными. В некоторых аспектах аллогенный материал, полученный от индивидов одного и того же вида, может достаточно отличаться генетически для антигенного взаимодействия.

[0111] Термин «эффекторные клетки» представляет собой лейкоциты, которые экспрессируют один или более FcR и осуществляют эффекторные функции. Предпочтительно, такие клетки экспрессируют по меньшей мере FcRIII и осуществляют эффекторную функцию АЗКЦ. Примеры лейкоцитов человека, которые опосредуют (АЗКЦ), включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), естественные клетки-киллеры (NK), моноциты, цитотоксические Т-клетки и нейтрофилы; причем (МКПК) и NK-клетки являются предпочтительными в определенных вариантах осуществления. Эффекторные клетки могут быть выделены из их нативного источника, например, из крови или МКПК, как описано в данном документе, или иным образом известным в данной области техники. В конкретном варианте осуществления эффекторные клетки представляют собой эффекторные клетки человека.

[0112] Термин «эффекторная функция» относится к специализированной иммунной функции дифференцированной клетки. Эффекторная функция Т-клетки,

например, может представлять собой цитолитическую активность или хелперную активность, в том числе секрецию цитокинов.

[0113] Используемый в данном документе термин «иммунный ответ» относится к иммунитетам, включая, но не ограничиваясь ими, врожденный иммунитет, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, иммунитет, воспалительный ответ, приобретенный (адаптивный) иммунитет, аутоиммунитет и/или сверхактивный иммунитет. Показатели иммунного ответа могут включать секрецию цитокинов иммунными клетками, увеличение популяций иммунных клеток, выработку антител, дегрануляцию цитотоксических клеток и уничтожение клеток-мишеней. Такие показатели могут обычно измеряться с использованием доступных тестов, например, ИФА или ELISpot, известных в данной области техники.

[0114] Используемый в данном документе термин «адаптер» относится к многодоменному растворимому белку, который содержит антигенную детерминанту (AD) и домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), причем ADBD связывается со второй AD. В дополнение к AD и ADBD адаптер может содержать дополнительную AD, дополнительный ADBD и/или другие дополнительные домены.

[0115] Термины «антитело» или «иммуноглобулин», используемые в данном документе взаимозаменяемо, включают цельные антитела. Целое антитело содержит по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, связанные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (в данном документе сокращенно называемой VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов – CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (в данном документе сокращенно называемой VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена – Cl. Области VH и VL могут быть дополнительно поделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FW). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FW, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител Рак опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами организма-хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

[0116] Термины «фрагменты антител» и подобные, используемые в данном документе, включают любой функциональный домен антитела, такой как антигенсвязывающий фрагмент или его отдельные цепи, эффекторный домен, эпитоп, эпитоп связывания рецептора реутилизации или его часть. Описанные в данном документе фрагменты антител могут существовать в различных формах. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются ими, фрагменты Fab, Fab', F(ab')2 и Fv, дисульфид-связанный Fv (sdFv), фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1, scFv, минитела, BiTE, Tandab, диатела ($(VL\text{-}VH)_2$ или $(VH\text{-}VL)_2$), однодоменное антитело (например, sdAb, такое как нанотело (VL или VH)), и верблюжий домен VHH), и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В некоторых вариантах осуществления «фрагмент антитела» соответствует антигенсвязывающему сайту или эпитоп-связывающему сайту антитела. В других вариантах осуществления «фрагмент антитела» соответствует другим функциональным областям антитела, таким как эффекторный домен или его часть или эпитоп связывания рецептора реутилизации или его часть.

[0117] Используемые в данном документе термины «одноцепочечный вариабельный фрагмент(ы)» или «scFv» относятся к формам антител (например, фрагментам антител), содержащим вариабельные области только тяжелых и легких цепей, соединенных линкерным пептидом. ScFv может содержать VL-линкер-VH или может содержать VH-линкер-VL. Антитела ScFv обычно имеют длину 220-250 аминокислот и содержат линкеры длиной 10-25 аминокислот.

[0118] Используемый в данном документе термин «область Fc» или просто «Fc» означает карбоксильную концевую часть константной области цепи иммуноглобулина, предпочтительно константную область тяжелой цепи иммуноглобулина или ее часть. Например, область Fc иммуноглобулина может содержать (1) домен CH1, домен CH2 и домен CH3, (2) домен CH1 и домен CH2, (3) домен CH1 и домен CH3, (4) домен CH2 и домен CH3 или (5) комбинацию двух или более доменов и шарнирной области иммуноглобулина. В предпочтительном варианте осуществления область Fc иммуноглобулина содержит по меньшей мере шарнирную область иммуноглобулина, домен CH2 и домен CH3, и предпочтительно при этом отсутствует домен CH1. В одном варианте осуществления класс иммуноглобулина, из которого получена константная область тяжелой цепи, представляет собой IgG (Igγ) (подклассы 1, 2, 3 или 4 γ). Можно использовать другие классы иммуноглобулина IgA (Igα), IgD (Igδ), IgE (Igε) и IgM (Igμ). Выбор подходящей константной области тяжелой цепи иммуноглобулина подробно обсуждается в патентах США №№5541087 и 5726044, каждый из которых полностью

включен в данное описание посредством ссылки. Считается, что выбор конкретных последовательностей константных областей тяжелой цепи иммуноглобулина из определенных классов и подклассов иммуноглобулина для достижения конкретного результата находится в пределах квалификации специалиста в данной области техники. Часть ДНК-конструкции, кодирующей область Fc иммуноглобулина, предпочтительно содержит по меньшей мере часть шарнирного домена и предпочтительно по меньшей мере часть домена CH3 Fc-гамма или гомологичных доменов в любом из IgA, IgD, IgE или IgM. Кроме того, предполагается, что замена или делеция аминокислот в константных областях тяжелой цепи иммуноглобулина могут быть пригодны при осуществлении способов и композиций, раскрытых в данном документе. Одним из примеров может быть введение аминокислотных замен в верхней области CH2 для создания варианта Fc с пониженной аффинностью к рецепторам Fc (Cole, J. Immunol. 159: 3613 (1997)).

[0119] «Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или АЗКЦ соответствуют опосредованной клетками реакции, в которой неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют рецепторы Fc (FcR) (например, естественные клетки-киллеры (NK), нейтрофилы и макрофаги), распознают связанное антитело на целевой клетке и, таким образом, приводят к лизису (или другому цитотоксическому эффекту) клетки-мишени. Для оценки активности АЗКЦ представляющей интерес молекулы может быть проведен любой анализ АЗКЦ in vitro, описанный в патентах США № 5 500 362 или 5 821 337. Эффекторные клетки, пригодные для такого анализа, включают, без ограничения, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (NK). В качестве альтернативы или дополнения, АЗКЦ-активность молекулы, представляющей интерес, можно оценить in vivo, например, в животной модели, например, согласно описанию в публикации Clynes et al., PNAS 95:652-656 (1998).

[0120] Термин «домен связывания антигенной детерминанты» или «ADBD», используемый в данном документе, относится к последовательности полипептида (например, адаптера или CAR), которая является достаточной для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой-мишенью (AD). В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела, scFv или антигенсвязывающий пептид, который не основан на последовательности антитела или фрагмента антитела (например, домен D или аффитело). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит каркас связывания, не основанный на антителах (например, домен D, аффитело, домен фибронектина, нанотело, домен анкирина липокалиновый домен, макситело, домен

протеина A или домен аффилина). В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой последовательность связывания на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv или доменное антитело (dAb). В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности иммунной эффекторной клетки. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона.

[0121] В конкретных вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептидную последовательность, не основанную на каркасе антитела, которая является достаточной для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления ADBD не на основе антитела представляет собой полипептид, который обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления ADBD не ан основе антитела обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D. В конкретных вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигенной детерминантой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связывать рецептор фактора роста или рецептор гормона. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигеном-мишенью на белке сыворотки.

[0122] Термины «специфически связывает» или «обладающие селективной аффинностью к» означают, что связывающий агент, такой как адаптер или CAR, реагирует или связывается чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеуказанного к эпитопу, белку или молекуле-мишени, чем с альтернативными веществами, включая белки, не связанные с эпитопом-мишенью. Из-за идентичности последовательностей между гомологичными белками у разных видов специфическое связывание в некоторых вариантах может

включать связывающий агент, который распознает белок или мишень у более чем одного вида. Аналогично, из-за гомологии внутри определенных областей полипептидных последовательностей различных белков специфическое связывание может включать связывающий агент, который распознает более одного белка или мишени. Понятно, что в некоторых вариантах осуществления связывающий агент, который специфически связывает первую мишень, может специфически связывать или не связывать вторую мишень. Как таковое, «специфическое связывание» не обязательно требует (хотя может включать в себя) исключительное связывание, например, связывание с одной мишенью. Таким образом, связывающий агент может, в определенных вариантах осуществления, специфически связывать более чем одну мишень. В некоторых вариантах осуществления множественные мишени могут быть связаны одним и тем же антигенсвязывающим сайтом на связывающем агенте.

[0123] Термины «линкер», «спейсер» и «шарнир» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения пептида или другой химической связи, расположенной между двумя или более независимыми функциональными доменами адаптера или CAR. Например, линкер может быть расположен между доменом антигенной детерминанты и доменом связывания антигенной детерминанты адаптера. Аналогично, линкер может быть расположен между двумя доменами связывания антигенной детерминанты или доменом связывания антигена и трансмембранным доменом CAR. Подходящие линкеры для соединения двух или более доменов адаптера описаны в данном документе и/или будут понятны специалисту в данной области техники.

[0124] Термин «функционально связанный», используемый в данном документе, указывает, что две молекулы присоединены так, что каждая из них сохраняет по меньшей мере некоторый уровень функциональной активности, который была у каждой молекулы в отдельности (при условии, что каждая молекула имела функциональную активность). В вариантах осуществления, когда одна молекула была лишена функциональной активности, она функционально связана с другой молекулой, если другая молекула сохраняет по меньшей мере некоторый уровень своей функциональной активности. Функционально связанный также может относиться к связыванию двух нефункциональных молекул. Две молекулы могут быть «функционально связаны» независимо от того, присоединены они прямо или косвенно (например, через линкер).

[0125] «Мишень» относится к любой молекуле или комбинации молекул, которые могут быть связаны адаптером или CAR, или компонентом адаптера или CAR, таким как антигенный детерминантный связывающий домен.

[0126] Используемый в данном документе термин «клетка-мишень» относится к клеткам, которые вовлечены в заболевание и могут быть нацелены с помощью CAR, адаптера и/или композиции CAR/адаптер, предложенной в данном документе. Клетки-мишени включают любую клетку у субъекта (например, человека или животного), на которую может быть нацелена композиция CAR, адаптер и/или композиция CAR/адаптер. Клетка-мишень может представлять собой клетку, экспрессирующую или сверхэкспрессирующую мишень, специфически связанную с CAR, адаптером и/или композицией CAR/адаптер.

[0127] Выражения, такие как «аффинность связывания с мишенью», «связывание с мишенью» и аналогичные выражения, известные в данной области техники, относятся к свойству полипептида, которое может быть непосредственно измерено посредством определения констант аффинности, например, количества адаптера, которое ассоциирует и диссоциирует при определенной концентрации антигена. Для характеристики молекулярного взаимодействия могут быть использованы различные методы, такие как анализ конкуренции, анализ равновесия и микрокалориметрический анализ, а также анализ взаимодействия в реальном времени на основе поверхностно-плазмонного резонансного взаимодействия (например, с использованием прибора Biacore®). Эти способы хорошо известны специалистам и описаны, например, в Neri et al., Tibtech 14: 465-470 (1996) и Jansson et al., J. Biol. Chem. 272: 8189-8197 (1997).

[0128] Термины «антигенная детерминанта» и «эпитоп» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к той части любой молекулы (например, представляющей интерес мишени или адаптера), что способна распознаваться и специфически связываться с конкретным связывающим агентом (например, адаптером или CAR). Когда распознанная молекула представляет собой полипептид, эпитопы могут быть образованы из смежных аминокислот и несмежных аминокислот и/или других химически активных поверхностных групп молекул (таких как углеводы), расположенных рядом при образовании третичной структуры белка. Эпитопы, образованные из смежных аминокислот, как правило, сохраняются при денатурации белка, тогда как эпитопы, образованные третичной структурой, как правило, теряются при денатурации белка. Эпитоп обычно включает по меньшей мере 3 аминокислот и более, обычно, по меньшей мере 5 или 8-10 аминокислот в уникальной пространственной конформации.

[0129] Термин «полученный из», в значении, используемом в данном документе, указывает на связь между первой и второй молекулой. Как правило, он относится к структурному сходству между первой молекулой и второй молекулой и не означает или не включает ограничение процесса или источника для первой молекулы, которая получена из

второй молекулы. Например, в случае внутриклеточного сигнального домена, который получен из молекулы CD3zeta, внутриклеточный сигнальный домен сохраняет достаточную структуру CD3zeta, такую, которая выполняет требуемую функцию, а именно способность генерировать сигнал в соответствующих условиях. Это не означает или не ограничивает конкретный процесс создания внутриклеточного сигнального домена, например, это не означает, что для обеспечения внутриклеточного сигнального домена нужно начинать с последовательности CD3zeta и удалять нежелательную последовательность или использовать мутации, чтобы достичь внутриклеточного сигнального домена.

[0130] Термин «встречающийся в природе», используемый в связи с биологическими материалами, такими как молекулы нуклеиновой кислоты, полипептиды, антигенные детерминанты и клетки-хозяева, относится к тем, которые встречаются в природе и не являются модифицированными человеком. И наоборот, термины «не встречающийся в природе» или «синтетический» используемые в связи с биологическими материалами, относится к тем, которые не встречаются в природе и были изменены человеком.

[0131] Используемые в данном документе «модификации» в отношении эталонной последовательности включают замены, делеции, вставки и/или добавления последовательности по сравнению с соответствующим аминокислотным положением(ями) эталонной последовательности.

[0132] «Замена» в отношении эталонной последовательности относится к замене конкретного аминокислотного остатка другим аминокислотным остатком в соответствующем аминокислотном положении эталонной последовательности.

[0133] «Консервативная аминокислотная замена» представляет собой консервативную аминокислотную замену, в которой аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, определены в данной области техники, и включают остатки с основными боковыми цепями (например, лизин (K), аргинин (R), гистидин (H)), остатки с кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота (D), глутаминовая кислота (E)), остатки с незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин (G), аспарагин (N), глутамин (Q), серин (S), треонин (T), тирозин (Y), цистеин (C)), остатки с неполярными боковыми цепями (например, аланин (A), валин (V), лейцин (L), изолейцин (I), пролин (P), фенилаланин (F), метионин (M), триптофан (W), остатки с бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин (T), валин (V), изолейцин (I)) и остатки с ароматическими боковыми

цепями (например, тирозин (Y), фенилаланин (F), триптофан (W), гистидин (H)). Например, замещение фенилаланина на тирозин представляет собой консервативную замену. В одном варианте осуществления консервативные замены в последовательностях адаптера или CAR приводят к сохранению специфического связывания адаптера или CAR, содержащего замену, с представляющей интерес мишенью, с которой он связывается. Способы идентификации нуклеотидных и аминокислотных консервативных замен и неконсервативных замен, которые придают, изменяют или поддерживают селективную аффинность связывания, известны в данной области техники (см., например, Brummell, Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi, Protein Eng. 12(10): 879-884 (1999) и Burks, PNAS 94: 412-417 (1997)).

[0134] «Неконсервативная аминокислотная замена» представляет собой консервативную аминокислотную замену, в которой аминокислотный остаток заменен аминокислотным остатком, имеющим несходную боковую цепь. В одном варианте осуществления неконсервативные замены в последовательностях адаптера или CAR приводят к сохранению специфического связывания адаптера или CAR, содержащего замену, с представляющей интерес мишенью, с которой он связывается.

[0135] Термины «не встречающиеся в природе аминокислоты», «аналоги аминокислот» и «нестандартные аминокислотные остатки» используются в данном документе взаимозаменяемо. Не встречающиеся в природе аминокислоты, которые могут быть замещены в адаптере, предложенные в данном документе, известны в данной области техники. В одном варианте осуществления не встречающаяся в природе аминокислота представляет собой 4-гидроксипролин, который может заменить пролин; 5-гидроксилизин, который может заменить лизин; 3-метилгистидин, который может заменить гистидин; гомосерин, который может заменить серин; и орнитин, который может заменить лизин. Дополнительные примеры не встречающихся в природе аминокислот, которые могут быть замещены в адаптере, включают, но не ограничиваются ими, такие молекулы, как: D-изомеры обычных аминокислот, 2,4-диаминомасляная кислота, альфа-аминоизомасляная кислота, A- аминомасляная кислота, Abu, 2-амино-масляная кислота, гамма-Abu, эпсилон-Ahx, 6-амино-гексановая кислота, Aib, 2-амино-изомасляная кислота, 3-амино-пропионовая кислота, орнитин, норлейцин, норвалин, гидроксипролин, саркозин, цитруллин, гомоцитруллин, цистеиновая кислота, трет-бутилглицин, трет-бутилаланин, фенилглицин, циклогексилаланин, бета-аланин, лантионин, дегидроаланин, γ-аминомасляная кислота, селеноцистеин и пирролизин, фтораминокислоты, аминокислоты-конструктор, такие как мета-бета-аминокислоты C-альфа-метиламинокислоты и N-альфа-метиламинокислоты или комбинации не

встречающихся в природе аминокислот. Другие дополнительные не встречающиеся в природе аминокислоты могут включать 4-амино-масляную кислоту, 4-амино-3-гидрокси-5-фенилпентановую кислоту, 4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановую кислоту, 2-тиенилаланин и/или D -изомеры аминокислот. Как обсуждено в данном документе, в нескольких вариантах осуществления не встречающиеся в природе аминокислоты или аналоги аминокислот могут включать делецию одной или более аминокислот из последовательности.

[0136] Термины «полинуклеотид» и «нуклеиновая кислота», взаимозаменяемо употребляемые в данном документе, относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, как рибонуклеотидов, так и дезоксирибонуклеотидов. Эти термины включают, но не ограничиваются ими, ДНК, РНК, кДНК (комплементарная ДНК), мРНК (РНК-мессенджер), рРНК (рибосомная РНК), мшРНК (малая шпилечная РНК), мяРНК (малая ядерная РНК), кяРНК (короткая ядрышковая РНК), микроРНК (микроРНК), геномная ДНК, синтетическая ДНК, синтетическая РНК и/или тРНК. В некоторых вариантах осуществления выделенный полинуклеотид представляет собой модифицированную мРНК, содержащую не встречающиеся в природе нуклеозиды или нуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления модифицированная мРНК включает 2-тиоуридин, псевдоуридин или 1-метилпсевдоуридин.

[0137] Используемый в данном документе термин «оголенная ДНК» относится к ДНК (например, ДНК, не содержащей гистонов), кодирующей белок, такой как адаптер или CAR, которая клонируется в подходящем векторе экспрессии в правильной ориентации для экспрессии (например, плазмиде). Вирусные векторы, которые можно использовать, включают, без ограничения, лентивирусные векторы SIN, ретровирусные векторы, векторы пенистых вирусов, векторы аденовирусов, векторы аденоассоциированных вирусов (AAV), гибридные векторы и/или транспозоны плазмид (например, транспозонную систему спящей красавицы) или интегрированные векторные системы. Другие векторы, которые можно использовать в связи с созданием и использованием адаптеров и CAR, описаны в данном документе или иным образом известны в данной области техники.

[0138] Используемые в данном документе термины «вектор», «вектор клонирования» и «вектор экспрессии» относятся к носителю, с помощью которого последовательность нуклеиновой кислоты (например, последовательность, кодирующая адаптер или CAR) может поддерживаться или амплифицироваться в клетке-хозяине (например, клонирующий вектор) или вводится в клетку-хозяина, чтобы трансформировать хозяина и способствовать экспрессии (например, транскрипции и

трансляции) введенной последовательности. Векторы включают плазмиды, фаги, вирусы и т.д.

[0139] «Клетка-хозяин» включает отдельную клетку или клеточную культуру, которая может быть или являлась реципиентом нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер или CAR. Клетки-хозяева включают, но не ограничиваются ими, вирусные частицы, фагмиды, клетки бактерий, дрожжей, растений, животных и млекопитающих. Клетки-хозяева включают потомство одной клетки-хозяина, и потомство необязательно может быть полностью идентичным (по морфологии или по комплементарности всей ДНК) исходной родительской клетке из-за естественной, случайной или преднамеренной мутации и/или изменения. Клетка-хозяин включает клетки, трансфицированные или инфицированные in vivo, in vitro или ex vivo с нуклеиновыми кислотами, кодирующими адаптер или CAR. В некоторых примерах клетка-хозяин способна экспрессировать адаптер. В некоторых примерах клетка-хозяин способна экспрессировать и секретировать адаптер. В некоторых примерах клетка-хозяин способна экспрессировать CAR. В некоторых примерах клетка-хозяин способна экспрессировать и презентировать CAR на своей поверхности. «Экспрессия» включает транскрипцию и/или трансляцию.

[0140] Используемые в данном документе термины «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» и их грамматические вариации, поскольку они относятся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам, используются взаимозаменяемо и означают, что материалы способны вводиться человеку или применяться к человеку без получения терапевтически неприемлемых нежелательных физиологических эффектов, таких как тошнота, головокружение, расстройство желудка и другие терапевтически неприемлемые нежелательные физиологические эффекты, известные в данной области техники.

[0141] Термин «парентеральное» введение иммуногенной композиции включает, например, подкожную (п/к), внутривенную (в/в), внутримышечную (в/м) или внутригрудинную инъекцию или методы инфузии.

[0142] Термины «стимулировать» или «стимуляция» относятся к первичному ответу, индуцированному связыванием стимулирующей молекулы с ее распознаваемым лигандом, опосредуя, таким образом, событие передачи сигналов, такое как, помимо прочего, передача сигналов через соответствующий рецептор, например, рецептор Т или NK.

[0143] «Модулировать» или «модуляция» означает изменение или регулировку амплитуды, частоты, степени или активности. В другом связанном аспекте такая модуляция может быть положительно модулированной (например, увеличение частоты,

степени или активности) или отрицательно модулированной (например, уменьшение частоты, степени или активности). В некоторых вариантах осуществления модуляция в положительном или отрицательном направлении относится к функции клетки, ткани или органа до введения терапевтического средства. В дополнительных вариантах осуществления модуляция в положительном или отрицательном направлении относится к нормальной, здоровой клетке, ткани или органу.

[0144] Термин «эффективное количество» клеток CAR, адаптера и/или композиции CAR/адаптер, предложенный в данном документе, представляет собой количество, достаточное для достижения специально заявленной цели, такой как обеспечение наблюдаемого изменения уровня одного или более видов биологической активности в отношении мишени, с которой связывается клетка CAR и/или адаптер. В определенных вариантах осуществления изменение повышает уровень целевой активности. В других вариантах осуществления изменение понижает уровень целевой активности. «Эффективное количество» может быть определено эмпирически и стандартным способом по отношению к указанной цели. Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству клетки CAR и/или адаптера или другого терапевтического агента, эффективного для «лечения» (например, уменьшения симптомов) заболевания или расстройства у субъекта (млекопитающего). «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата.

[0145] «Пациент», «субъект», «животное» и «млекопитающее» используются взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и приматы, не являющиеся людьми, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, крысы и мыши, и другие животные. Животные включают всех позвоночных, например, млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих, таких как цыплята, амфибии и рептилии. Используемый в данном документе термин «млекопитающее» относится к любому представителю класса млекопитающих, включая, без ограничения, людей и приматов, отличных от людей, таких как шимпанзе и другие виды высших обезьян и низших обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овец, свиней, коз и лошадей; домашних млекопитающих, таких как собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки, и другие представители класса млекопитающих, известные в данной области техники. В конкретном варианте осуществления пациент является человеком. Этот термин не указывает на конкретный возраст или пол. Таким образом, взрослые и новорожденные

субъекты, а также эмбрионы и плоды, будь то мужчины или женщины, должны быть включены в объем этого термина.

[0146] Термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения», используемые в данном документе, относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, в которых целью является предотвращение или замедление (уменьшение или задержка) симптомов, осложнений или биохимического воздействия признаков заболевания, состояния или расстройства, ослабления симптомов или остановки или подавления дальнейшего развития заболевания, состояния или расстройства. Лечение может быть профилактическим (для предотвращения или отсрочки возникновения заболевания или для предотвращения проявления его клинических или субклинических симптомов) или терапевтическим подавлением или ослаблением симптомов после проявления заболевания, состояния или расстройства, направленного на патологическое состояние, предотвращение патологическое состояние, преследовать или получить полезные результаты, или снизить шансы индивидуума на развитие состояния, даже если лечение в конечном итоге безуспешно. К числу тех, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть это заболевание, а также те, кто склонен к заболеванию, или те, у кого это заболевание необходимо предотвратить. Лечение может осуществляться с помощью клетки CAR, адаптера и / или композиции CAR/клетка/адаптер, отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения», используемые в данном документе, относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, в которых целью является предотвращение или замедление (уменьшение или задержка) симптомов, осложнений или биохимических признаков пролиферативного расстройства или ослабление одного или более симптомов (предпочтительно, одного или более заметных симптомов) пролиферативного расстройства. В конкретных вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к улучшению, по меньшей мере, одного измеримого физического параметра пролиферативного расстройства, такого как рост опухоли, необязательно различимого пациентом. В других вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к ингибированию прогрессирования пролиферативного расстройства, либо физически, например, посредством стабилизации различимого симптома, физиологически, например, посредством стабилизации физического параметра, или обоими способами. В других вариантах осуществления термины «лечить», «лечение» и «процесс лечения» относятся к уменьшению или стабилизации размера опухоли, пролиферации или выживаемости опухолевых клеток или

количеству раковых клеток.

[0147] «Рак», «опухоль» или «злокачественная опухоль» используются как синонимичные термины и относятся к любому из ряда заболеваний, которые характеризуются неконтролируемой, ненормальной пролиферацией клеток, способностью пораженных клеток распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему для других частей тела (метастазирование), а также любой из ряда характерных структурных и/или молекулярных особенностей. Термин «опухоль», используемый в данном документе, относится ко всем видам роста и пролиферации опухолевой клетки, будь то злокачественный или доброкачественный, и всем предраковым и раковым клеткам и тканям. «Раковая опухоль» или «злокачественная клетка» понимается как клетка, обладающая специфическими структурными свойствами, лишенная дифференцировки и способная к инвазии и метастазированию. Виды рака, которые можно лечить с использованием композиции клеток CAR, адаптера и/или композиции клетка CAR/адаптер, предложенной в данном документе, включают без ограничения рак молочной железы, легкого, головного мозга, шейки матки, кожи, кости, печени, поджелудочной железы, колоректальный рак, рак почки, головы и шеи, яичника, гемапоэтический рак (например, лейкоз), а также рак предстательной железы и лимфому. Другие типы рака и опухолей, которые можно лечить с использованием композиции клеток CAR, адаптера и/или композиции клетка CAR/адаптер, описаны в данном документе или иным образом известны в данной области техники. Под раком, опухолями или опухолевыми клетками определенного «типа» понимается рак, опухоли или опухолевые клетки, характеризующиеся определенным заболеванием. Например, в некоторых вариантах осуществления первый и второй рак одного типа представляют собой смешанную клеточность лимфомы Ходжкина и лимфому Ходжкина, богатую лимфоцитами. В других вариантах осуществления первый и второй рак одного и того же типа представляют собой предшественник В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и зрелый В-клеточный ОЛЛ. Примеры первого и второго рака другого типа включают, например, лимфому Ходжкина и ОЛЛ.

[0148] Термин «опухолевый антиген» относится к антигену, который является общим для определенного гиперпролиферативного расстройства, такого как рак. Термины «опухолевый антиген» или «раковый антиген» используются в данном документе взаимозаменяемо. В определенных аспектах антигены получают из раковых заболеваний, включая, без ограничения, первичную или метастатическую меланому, тимому, лимфому, саркому, рак легкого (например, НМРЛ или МРЛ), рак печени, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, лейкоз, множественную миелому, глиобластому, нейробластому, рак

матки, рак шейки матки, рак почки, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, мезотелиому и аденокарциномы, такие как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки и другие виды рака, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз («ВОЛЛ»), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз («ТОЛЛ»), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ); один или более видов хронических лейкозов, включая, но не ограничиваясь этим, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); дополнительные гематологические раковые заболевания или гематологические состояния, включая, но не ограничиваясь этим, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, новообразование из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластическую лимфому, новообразование из плазмоцитоидных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема.

[0149] Опухолевые и раковые антигены могут быть далее определены как «опухолеспецифичные антигены (TSA — англ.: tumor-specific antigen)», «специфичный антиген рака (CSA — англ.: cancer-specific antigen)», «опухоль-ассоциированные антигены (TAA — англ.: tumor-associated antigen)» или «рако-ассоциированные антигены (CAA — англ.: cancer-associated antigen)». TSA представляет собой антиген, который уникален для опухолевых клеток и не встречается в других клетках организма. TAA представляет собой антиген, который обнаруживается как в опухоли, так и в некоторых нормальных клетках. TAA может быть экспрессирован на нормальных клетках в условиях, которые не могут вызвать состояние иммунологической толерантности к антигену. Экспрессия TAA на опухоли может происходит в условиях, дающих возможность иммунной системе отвечать на данный антиген. TAA могут экспрессироваться на нормальных клетках во время развития плода, когда иммунная система является незрелой и неспособной реагировать, или могут обычно присутствовать на чрезвычайно низких уровнях в нормальных клетках, но которые экспрессируются на гораздо более высоких уровнях на опухолевых клетках. Из-за динамической природы опухолей в некоторых случаях опухолевые клетки могут экспрессировать уникальные антигены на определенных стадиях, а в других также

экспрессировать антигены, которые также экспрессируются на неопухолевых клетках. Таким образом, включение определенного маркера в качестве TAA не исключает его в качестве TSA. В некоторых вариантах осуществления TAA и/или TSA, которые содержат антигенную детерминанту, специфически связанную с клеткой CAR, адаптером и/или композицией CAR/клетка/адаптер, предложенными в данном документе, выбирают из: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33/lL3Ra, CD70, CD123, CD171 (L1-CAM), CS1, EGFRvIII, GD2, $Lewis^Y$, ROR 1, мезотелина, IL13Ra2, cMet, PSMA, альфа-рецептора фолата (FR- альфа), CEA, ErbB2 (HER-2/neu); EGFR (HER), PSCA, ПСА, MUC1, MUC16, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, CD55, IL11Ra, EphA2, EGP40, TAG72, CAIX, HMW-MAA (CSPG4), MAGEA4, лигандов NKG2D, бета-HCG, гликолипида F77, HLA-A2 (NY-ESO- 1), HMW-MAA, GD3, TCR, MAGE A3, MARTI, WT1, тиреоглобулина, gp100 (Pmel 17), тирозиназы, TRP1, TRP2, HLA-A1, MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2, pi5, p53, Ras, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR; VEGFR2, FAP, FAR, EBVA, HPV антигена E6, HPV антигена E7, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, RAGE, pl85erbB2, pl80erbB3, nm-23Hl, CA 19-9, CA72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, бета-катенина, CDK4, Mum-1, p15, p16, 43-9F, альфа-фетопротеина, BCA225, BTAA, CA125, CA 15-3, CA 27.29(BCAA), CA195, CA242, CA50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP и TPS.

[0150] Используемый в данном документе термин «CS1» относится к рецептору NK-клеток, регулирующему иммунные функции, который также экспрессируется на B-клетках, T-клетках, дендритных клетках, NK-T-клетках и моноцитах. CS1 сверхэкспрессируется при множественной миеломе и был успешно направлен на иммунотерапию множественной миеломы. Malaer & Mathew, Am J Cancer Res. 7(8): 1637–1641 (2017). CS1 также известен как SLAM7, белок 19A, CRACC и CD319. Термин «CS1» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. CS1 представляет собой трансмембранный белок с различными дифференциально сплайсированными изоформами. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность CS1 человека, содержащая N-концевую сигнальную последовательность из 22 аминокислотных остатков (MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAA, SEQ ID NO: 1119) и внеклеточный домен, содержащий 226 N-концевых остатков (SEQ ID NO: 1120), имеет номер доступа Genbank: NP_067004 (SEQ ID NO: 1121). В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность CS1 человека имеет номер доступа Genbank: NP_001269517, NP_001269518, NP_001269519, NP_001269520, NP_001269521, NP_001269522, NP_001269523, NP_001269524 или NP_001269525.

[0151] Используемый в данном документе термин «аутоиммунное заболевание» определяется как расстройство, которое возникает в результате аутоиммунного ответа. Аутоиммунное заболевание является результатом неправильной и чрезмерной реакции на аутоантиген. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, без ограничения, среди прочих, болезнь Аддисона, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный паротит, болезнь Крона, диабет (тип I), дистрофический буллезный эпидермоз, эпидидимит, гломерулонефрит, Болезнь Грейвса, Синдром Гийена-Барра, болезнь Хасимото, гемолитическую анемию, системную красную волчанку, рассеянный склероз, миастению, пузырчатку обыкновенную, псориаз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, спондилоартропатию, тиреоидит, васкулит, витилиго, микседему, злокачественную анемию, язвенный колит.

[0152] Используемый в данном документе термин «трансдукция» относится к введению чужеродной нуклеиновой кислоты в клетку с использованием вирусного вектора. Используемый в данном документе термин «трансфекция» относится к введению чужеродной нуклеиновой кислоты в клетку с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Термин «трансформация» означает введение «чужеродной» (например, внешней, внеклеточной или иным образом неэндогенной) последовательности нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) в клетку-хозяина, так что клетка-хозяин будет экспрессировать введенную нуклеиновую кислоту для получения желаемого вещества, такого как белок или фермент, кодируемый введенной кодирующей последовательностью. Введенная последовательность нуклеиновой кислоты также может называться «клонированным» или «чужеродным» геном или последовательностью и может включать регуляторные или контрольные последовательности, такие как стартовый кодон, стоп-кодон, промотор, сигнал-транскрипции, последовательность секреции или другие последовательности, используемые генетическим механизмом клетки. Последовательность нуклеиновой кислоты может включать нефункциональные последовательности или последовательности без известной функции. Клетка-хозяин, которая получает и экспрессирует введенную нуклеиновую кислоту (например, ДНК или РНК), была «трансформирована» и является «трансформантом» или «клоном». ДНК или РНК, введенные в клетку-хозяина, могут происходить из любого источника, включая клетки того же рода или вида, что и клетка-хозяин, или клетки другого рода или вида или могут быть не встречающимися в природе.

[0153] Термин «домен D» относится к полипептиду, связывающему мишень, имеющему определенную последовательность и определенные структурные особенности

последовательности эталонного каркаса: MGSWAEFKQRLAAIK TRLQALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRK EAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO: 1) (см. WO 2016/164305 и WO 2016/164308, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Эталонный каркас представляет собой вариант не встречающегося в природе и не имеющего мишени антипараллельного эталонного полипептида с тремя пучками спиралей, первоначально сконструированного в качестве упражнения для сворачивания белка (см., Walsh et al., PNAS 96: 5486-5491 (1999) который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Было обнаружено, что полипептиды, содержащие модификации нецелевого эталонного каркаса, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, способны специфически связывать представляющие интерес мишени. Таким образом, домен D или молекула, содержащая домен D, могут специфически (неслучайно) связываться с молекулой-мишенью. Не желая быть связанными теорией, полагают, что при разработке домена D структурные ограничения остатков, подверженных воздействию на поверхность (которые могут быть изменены), придают способность остаткам, подверженным воздействию на поверхность, специфически связывать представляющую интерес мишень.

[0154] Используемый в данном документе термин «коэкспрессируется» относится к экспрессии двух или более кодирующих белок последовательностей одной и той же клеткой или популяцией клеток. Кодирующими последовательностями могут быть, например, нуклеиновые кислоты, каждая из которых кодирует один белок или химерный белок в виде одной полипептидной цепи.

[0155] Используемые в данном документе «варианты избежания потери антигена» относятся к клеткам, которые демонстрируют снижение или потерю экспрессии антигена-мишени, на которые антигенные детерминанты нацелены с помощью адаптера или CAR, предложенных в данном документе.

II. Антигенные детерминанты (AD)

[0156] Антигенные детерминанты (AD) представляют собой эпитопы, которые способны распознаваться и специфически связываться областями, связывающими антигенные детерминанты (ADBD) (например, антигенсвязывающими фрагментами антитела или связывающими доменами альтернативного каркаса (ASBD) (например, доменами D)). AD в адаптерах и в клетках-мишенях, предложенных в данном документе, могут быть связаны с CAR, обсуждаемыми ниже.

[0157] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой AD, который присутствует в природном белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD,

которая является эндогенной для человека.

[0158] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой AD, которая присутствует на клетке-мишени.

[0159] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой AD, которая присутствует в трансмембранном белке, например, AD, которая присутствует во внеклеточной части трансмембранного белка. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой опухолевый антиген. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой ассоциированный с опухолью антиген. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой опухолеспецифический антиген.

[0160] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой раковый антиген. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой ассоциированный с раком антиген. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой специфический в отношении рака антиген.

[0161] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп BCMA. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 5.

[0162] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD19. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 3.

[0163] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD20. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 6-9 или 10.

[0164] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD22. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 41.

[0165] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD123. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все

аминокислотные остатки SEQ ID NO: 11.

[0166] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD37. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 12 или 13.

[0167] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CS1. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1139. В дополнительных вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CS1, который связан элотузумабом.

[0168] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп HER2. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 42.

[0169] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп AFP. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 15.

[0170] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп p26 AFP. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1117. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123.

[0171] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) экспрессируется на поверхности иммунной эффекторной клетки.

[0172] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внеклеточного домена (ECD — англ.: extracellular domain) CD45 человека. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106.

[0173] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах

осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0174] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD26. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1113.

[0175] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD30. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 19-379 SEQ ID NO: 1114.

[0176] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD33. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 18-259 SEQ ID NO: 1115.

[0177] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD38. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 43-300 SEQ ID NO: 1116.

[0178] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека. В дополнительных вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внутриклеточной части мембранного ассоциированного рецепторного белка, выбранного из группы: рецептор цитокинов, рецептор хемокинов, рецептор Т-клеток, рецептор В-клеток, рецептор NK-клеток, рецептор миелоидных клеток, рецептор эндотелиальных клеток, и рецептор эпителиальных клеток. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внутриклеточной части CD3, CD137, CD279, CD223, CD152, CD28 и VEGFR-2. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ядерного белка человека.

[0179] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп опухолевого антигена, связанного со злокачественной опухолью. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп тканеспецифического антигена из меланомы. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп тканеспецифического меланомного антигена, выбранного из: MART-1, тирозиназы и GP 100. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп тканеспецифического антигена из рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления тканеспецифический

антиген рака предстательной железы выбирают из: простатической кислой фосфатазы (PAP — англ.: prostatic acid phosphatase) и простат-специфического антигена (ПСА). В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп молекулы, связанной с трансформацией. В дополнительных вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ErbB2 (HER2). В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп онкоэмбрионального антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп карциноэмбрионального антигена (CEA). В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп иммуноглобулина, специфичного для В-клеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена дифференцировки В-клеток. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена дифференцировки В-клеток, выбранного из: CD19, CD20 и CD37. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена на миелоидных клетках. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена миелоидных клеток, выбранного из: TSLPR и IL-7R. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена рака яичка (CT). В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп рака яичка (CT), выбранный из: NY-ESO-1 и LAGE-1a. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: CS1, CD38, CD138, MUC1, HM1.24, CYP1B1, SP17, PRAME, опухоли Вильмса 1 (WT1) и белка теплового шока gp96 на клетках множественной миеломы.

[0180] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп TSA или TAA. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена дифференцировки опухоли. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена дифференцировки опухоли, выбранного из: MART1/Melan-A, gp100 (Pmel 17), тирозиназы, TRP1 и TRP2. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп опухолеспецифического многолинейного антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп опухолеспецифического многолинейного антигена, выбранного из: MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2 и p15. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп сверхэкспрессированного эмбрионального антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CEA. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп продукта сверхэкспрессированного онкогена или мутированного гена-супрессора опухоли. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп продукта сверхэкспрессированного онкогена или мутированного гена-супрессора опухоли,

выбранного из p53, Ras и HER2/neu. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп уникального опухолевого антигена, возникающего в результате хромосомных транслокаций. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп уникального опухолевого антигена, получающегося в результате хромосомной транслокации, выбранной из: BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK и MYL-RAR. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп вирусного антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена вируса Эпштейна — Барра EBVA. В других вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп вируса папилломы человека (HPV) E6 или E7. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп большого антигена на основе белка.

[0181] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена гематологической опухоли. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD138, CD33, CD38, CD123, CS1, ROR1, антигена Льюиса^{Y}, легкой цепи каппа Ig, TCR, BCMA, TACI, BAFFR (CD268) и лиганда NKG2DL.

[0182] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: дизиологанглиозида (GD2), о-ацетила GD2, EGFRvIII, HER2 (ErbB2), VEGFR2, FAP, мезотелина, IL13Ra2 (глиомы), cMET, PSMA, альфа-рецептора фолата, L1CAM, карциноэмбрионального антигена (CEA) и EGFR.

[0183] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, выбранного из группы: CD137, PDL1, CTLA4, CD47, KIR, TNFRSF10B (DR5), TIM3, PD1, cMet, гликолипид F77, EGFRvIII, HLAA2 (NY-ESO-1), LAG3, CD134 (OX40), HVEM, BTLA, TNFRSF25 (DR3), CD133, MAGE A3, PSCA, MUC1, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, IL11Ra, ephA2, CAIX, MNCAIX, CSPG4, MUC16, EPCAM (EGP2), TAG72, EGP40, семейство рецепторов ErbB, ErbB2 (HER2), ErbB3/4, RAGE1, GD3, FAR, антиген Льюиса^{Y}, NCAM, HLAA1/MAGE1, MAGEA1, MAGEA3, MAGE-A4, B7H3, WT1, MelanA (MART1), HPV E6, HPV E7, тиреоглобулин, тирозиназа, ПСА, CLL1GD3, Tn Ag, FLT3, KIT, PRSS21, CD24, PDGFR-бета, SSEA4, простатаза, PAP, ELF2M, ephB2, IGF1, IGFII, рецептор IGFI, LMP2, gp100, bcr-ab1, фукозил GM1, sLe, GM3, TGS5, бета-рецептор фолата, TEM1 (CD248), TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD7a, HLE, CD179a, ALK, плизиалическая

кислота, PLAC1, GloboH, NY—BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, LAGE1a, легумаин, E7, ETV6-AML, белок спермы 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT1, MAD-CT2, Fos-связанный антиген 1, p53, мутант p53, простеин, сурвивин, теломераза, PCTA1 (галектин 8), мутант Ras, hTERT, контрольные точки транслокации саркомы, ML-IAP, ERG (слитый ген TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, андрогенный рецептор, циклин B1, MYCN, RhoC, TRP2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP4, SSX2, обратная транскриптаза, RU1, RU2, кишечная карбоксилэстераза, нейтрофильная эластаза, мут. hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRLS, IGLL1, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, VEGFR1, IGF1R, рецептор фактора роста гепатоцитов, p185ErbB2, p180ErbB-3, nm-23H1, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, бета-катенин, CDK4, Mum1, p15, p16, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, β-хорионический гонадотропин человека, BCA225, BTAA, CA125, CA15-3, CA 27.29 (BCAA), CA195, CA242, CA-50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP и TPS, глиома-ассоциированный антиген, альфа-фетопротеин (AFP), фрагмент p26 AFP, или их варианты, лектин-реактивный AFP и TLR4.

[0184] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп TSA или TAA. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: PTGER4, ITGA4, CD37, CD52, CD62L (L-селектин), CXCR4, CD69, EVI2B (CD361), SLC39A8, MICB, LRRC70, CLELC2B, HMHA1, LST1 и CMTM6 (CKLFSF6). В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп BCMA. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CS1.

[0185] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, выбранного из: PDGFRA, VEGFR1, VEGFR3, нейропилин 1 (NRP1), нейропилин 2 (NRP2), бетацеллюлин, PLGF, RET (реаранжированный во время трансфекции), TIE1, TIE2 (TEK), CA125, CD3, CD4, CD7, CD10, CD13, CD25 CD32, CD32b, CD44 (например, CD44v6), CD47, CD49e (интегрин альфа 5), CD54 (ICAM), CD55, CD64, CD74, CD80, CD90, CD200, CD147, CD166, CD200, ESA, SHH, DHH, IHH, залатанный 1 (PTCH1), сглаженный (SMO), WNT1, WNT2B, WNT3A, WNT4, WNT4A, WNT5A, WNT5B, WNT7B, WNT8A, WNT10A, WNT10B, WNT16B, LKP5, LRP5, LRP6, FZD1, FZD2, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, Notch, Notch1, Notch3, Notch4, DLL4, Jagged, Jagged1, Jagged2, Jagged3, TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNFR2), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF7 (CD27), TNFSF9 (лиганд 41BB), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF10A (TRAILRl, DR4), TNFRSF11A

(RANK), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF19L (KELT), TNFRSF19 (TROY), TNFRSF21 (DR6), ILIRI, 1L1R2, IL2R, IL5R, IL6R, 1L8R, IL10R, IL12R, IL13R, IL15R, IL18R, IL19R, IL21R, IL23R, XAG1, XAG3, REGIV, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ALK, ALK1, ALK7, ALCAM, Axl, TGFb, TGFb2, TGFb3, TGFBR1, IGFIIR, BMPRI, N- кадгерин, E- кадгерин, VE- кадгерин, ганглиозид GM2, ганглиозид GD3, PSGR, DCC, CDCP1, CXCR2, CXCR7, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR10, Claudin1, Claudin2, Claudin3, Claudin4, TMEFF2, нейрегулин, MCSF, CSF, CSFR (fms), GCSF, GCSFR, BCAM, BRCA1, BRCA2, HLA-DR, ABCC3, ABCB5, HM 1.24, LFA1, LYNX, S100A8, S100A9, SCF, Фактор фон Виллебранда, рецептор Льюиса Y6, CA G250 (CA9), CRYPTO, VLA5, HLADR, MUCl8, муцин CanAg, EGFL7, интегрин avb3, интегрин α5β активин Bl альфа, рецептор лейкотриена B4 (LTB4R), рецептор нейротензина NT (NTR), онкофетальный антиген 5T4, тенасцин C, MMP, MMP2, MMP7, MMP9, MMP12, MMP14, MMP26, катепсин G, SULF1, SULF2, MET, CA9, TM4SF1, синдекан (SDCl), эфрин B4, TEM1, TGFбета 1 и TGFBRII.

[0186] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, связанного с аутоиммунным расстройством, связанного с воспалительным или другим расстройством иммунной системы, или связанного с регулированием иммунного ответа.

[0187] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп иммуноингибирующей мишени. В другом варианте осуществления AD представляет собой эпитоп иммуноингибирующей мишени, выбранной из: IL1Ra, IL6R, CD26L, CD28, CD80, FcГамма RIIB. В другом варианте осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп иммуностимулирующей мишени, выбранной из: CD25, CD28, CTLA4, PD1, B7H1 (PDL1), B7H4 TGFбета, TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF9 (41BB, CD137), TNFRSF14 (HVEM), TNFRSF25 (DR3) и TNFRSF18 (GITR).

[0188] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп мишени, выбранной из: IL1Rb, C3AR, C5AR, CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR3, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, ChemR23, MPL, GP130, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, TREM1, TREM2, CD49a (интегрин альфа 1), интегрин a5b3, субъединица интегрина альфа 4, интегрин A4B7, катепсин G, TNFRSF3 (LTBR), TNFRSF6 (Fas, CD95), TNFRSF6B (DcR3), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF11A (RANK), TNFRSF16 (NGFR), TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (TROY), TNFRSF21 (DR6), CD14, CD23, CD36, CD36L, CD39, CD91, CD153, CD164, CD200, CD200R, B71 (CD80), B72 (CD86), B7h, B7DC (PDL2), ICOS, ICOSL, MHC, CD, B7H2, B7H3, B7x, SLAM, KIM1, SLAMF2, SLAMF3, SLAMF4, SLAMF5, SLAMF6, SLAMF7,

TNFRSF1A (TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B (TNFR2), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF12 (TWEAKR), TNFRSF5 (CD40), IL1R, IL2R, IL4Ra, IL5R, IL6RIL15R, IL17R, IL17Rb, IL17RC, IL22RA, IL23R, TSLPR, B7RP1, cKit, GMCSF, GMCSFR, CD2, CD4, CD11a, CD18, CD30, CD40, CD86, CXCR3, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8, RhD, IgE и Rh.

[0189] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп антигена, связанного с неврологическим расстройством.

[0190] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или на клетке-мишени) представляет собой эпитоп мишени, выбранный из: бета-амилоида (Abeta), бета-амилоида, PLP, ROBO4, ROBO, LINGO, gpIIB, gpIIIa, интегрина a2bB3, AOC3, TNFRSF19L (RELT), TNFRSF19 (TROY) и склеростина.

[0191] Вышеуказанные мишени и мишени, описанные в данном документе, предназначены для иллюстрации, а не ограничения.

[0192] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или на клетке-мишени) связана химерным антигенным рецептором (CAR). В некоторых вариантах осуществления AD связана клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор. В некоторых вариантах осуществления AD связана scFv. В некоторых вариантах осуществления AD связана связывающим доменом альтернативного каркаса (ASBD). В некоторых вариантах осуществления AD связана доменом D. В некоторых вариантах осуществления AD связана антителом или его антигенсвязывающим фрагментом.

III. Домены связывания антигенной детерминанты (ADBD)

[0193] Белковый домен, который связывается с антигенной детерминантой (AD) (например, как описано в Разделе II и Разделе XI), называется в данном документе «доменом связывания антигенной детерминанты» или «ADBD». В некоторых вариантах осуществления ADBD является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с представляющей интерес мишенью. Описанный в данном документе ADBD может присутствовать в адаптере (например, как описано в разделе V и разделе XI) и/или в химерном антигенном рецепторе (CAR) (например, как описано в Разделе VI и Разделе XI).

[0194] Представляющая интерес мишень, специфически связанная ADBD (например, адаптер и/или CAR), может представлять собой любую молекулу, для которой желательно связать адаптер и/или CAR, например, любую из AD, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе II и Разделе XI). В некоторых вариантах

осуществления мишень (и), специфически связанная с ADBD, может представлять собой любую мишень для очистки, производства, формулирования, терапевтического, диагностического или прогностического значения или ценности. В некоторых вариантах осуществления мишень ADBD может быть встречающейся в природе или синтетической. В некоторых вариантах осуществления мишенью ADBD может быть внеклеточный компонент, внутриклеточный компонент, растворимый фактор (например, фермент, гормон, цитокин, фактор роста, токсин, яд, загрязнитель и т.д.) или трансмембранный белок (например, рецептор клеточной поверхности).

[0195] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR), специфически, связывает представляющую интерес мишень на поверхности клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывает рецептор клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень, которая является членом семейства, выбранным из: рецептора фосфатазы, рецептора фактора роста, рецептора тирозинкиназы, рецептора семейства TNF, рецептора, связанного с G-белком, и рецептора хемокинов. В некоторых вариантах осуществления ADBD связывает несколько членов одного семейства (например, рецепторы TNF TRAILR1 и TRAILR2). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывает члены разных семейств. Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления ADBD может связываться с рецептором фактора роста и рецептором TNF или рецептором, связанным с G-белком, и рецептором хемокина.

[0196] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) связывается с опухолевым антигеном. В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с ассоциированным с опухолью антигеном. В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с опухолеспецифическим антигеном.

[0197] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) связывается с раковым антигеном. В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с ассоциированным с раком антигеном. В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается со специфическим с раком антигеном.

[0198] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) связывает антиген, экспрессируемый на поверхности иммунной эффекторной клетки.

[0199] В некоторых вариантах осуществления представляющая интерес мишень, связанная ADBD (например, адаптера и/или CAR), представляет собой белок человека. В одном варианте осуществления ADBD связывает представляющий интерес белок-мишень

человека и его ортолог обезьяны (например, яванского макака), мыши, кролика, хомяка и/или кролика.

[0200] В другом варианте осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) связывает пептидную метку, присутствующую на представляющей интерес мишени. Такие пептидные метки обеспечивают полезное средство для обнаружения, мониторинга и/или присоединения одной или более дополнительных групп к адаптеру. В одном варианте осуществления ADBD специфически связывает пептидную метку, выбранную из: метки гексагистидил (His6), метки myc и метки FLAG. Другие пептидные метки описаны в данном документе или иным образом известны в данной области техники.

[0201] Требования к аффинности для данного события связывания ADBD зависят от множества факторов, включая, без ограничения: состав и сложность матрицы связывания, валентность и плотность как ADBD, так и молекул-мишеней, а также функциональное применение ADBD. В одном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень с константой диссоциации (KD), меньшей или равной 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M или 10^{-5} M. В дополнительном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень с KD, меньшей или равной 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M или 10^{-8} M. В дополнительном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень с KD, меньшей или равной 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M или 10^{-15} M. В нескольких вариантах осуществления ADBD, создаваемый способами, раскрытыми в данном документе, имеет константу диссоциации, выбранную из группы: от 10^{-4} M до 10^{-5} M, от 10^{-5} M до 10^{-6} M, от 10^{-6} M до 10^{-7} M, от 10^{-7} M до 10^{-8} M, от 10^{-8} M до 10^{-9} M, от 10^{-9} M до 10^{-10} M, от 10^{-10} M до 10^{-11} M и от 10^{-11} M до 10^{-12} M.

[0202] В одном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень в активной форме. В одном варианте осуществления ADBD обратимо связывает представляющую интерес мишень в активной форме, а также освобождает связанную мишень в активной форме. В одном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень в нативной форме. В конкретных вариантах осуществления ADBD связывает представляющие интерес мишени со скоростью диссоциации или Koff, большей или равной 10^{-10} сек$^{-1}$, 5×10^{-9}сек$^{-1}$, 10^{-9} сек$^{-1}$, 5×10^{-8} сек$^{-1}$, 10^{-8} сек $^{-1}$, 5×10^{-7} сек $^{-1}$, 10^{-7} сек $^{-1}$, 5×10^{-6} сек $^{-1}$, 10^{-6} сек $^{-1}$, 5×10^{-5} сек $^{-1}$, 10^{-5} сек $^{-1}$, 5×10^{-4} сек$^{-1}$, 10^{-4} сек$^{-1}$, 5×10^{-3} сек$^{-1}$, 10^{-3} сек$^{-1}$, 5×10^{-2} сек$^{-1}$, 10^{-2} сек$^{-1}$, 5×10^{-1} сек$^{-1}$ или 10^{-1}сек$^{-1}$.

[0203] Эксперименты по связыванию для определения KD и скорости

диссоциации могут быть выполнены в ряде условий, включая, без ограничения, [pH 6,0, 0,01 % Tween 20], [pH 6,0, 0,1 % желатин], [pH 5,0, 0,01 % Tween 20], [pH 9,0, 0,1 % Tween 20], [pH 6,0, 15 % этиленгликоль, 0,01 % Tween 20], [pH 5,0, 15 % этиленгликоль, 0,01 % Tween 20] и [pH 9,0, 15 % этиленгликоль, 0,01 % Tween 20]. Буферы, в которых можно приготовить эти растворы, могут быть легко определены специалистом в данной области техники и в значительной степени зависят от желаемого pH конечного раствора. Растворы с низким pH (<pH 5,5) могут быть приготовлены, например, в цитратном буфере, буфере глицин-HCl или в буфере янтарной кислоты. Растворы с высоким pH можно приготовить, например, в трис-HCl, фосфатных буферах или бикарбонатных буферах натрия. Ряд условий может использоваться для определения KD и скоростей диссоциации с целью определения, например, оптимальных значений pH и/или концентрации соли.

[0204] В одном варианте осуществления ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень с KOff в диапазоне от 0,1 до 10^{-7} сек$^{-1}$, от 10^{-2} до 10^{-7} сек$^{-1}$ или от 0,5 X 10^{-2} до 10^{-7} сек$^{-1}$. В конкретном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростью диссоциации (KOff) менее чем 5 X 10^{-2} сек$^{-1}$, 10^{-2} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-3} сек$^{-1}$ или 10^{-3} сек$^{-1}$. В дополнительном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень со скоростью диссоциации (K_{Off}) менее, чем 5 X 10^{-4} сек$^{-1}$, 10^{-4} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-5} сек$^{-1}$ или 10^{-5} сек$^{-1}$, 5 X10^{-6} сек$^{-1}$, 10^{-6} сек$^{-1}$, 5 X 10^{-7} сек$^{-1}$ или 10^{-7} сек$^{-1}$.

[0205] В одном варианте осуществления ADBD специфически связывает представляющую интерес мишень с KOn в диапазоне от 10^{3} до 10^{7} М$^{-1}$сек$^{-1}$, от 10^{3} до 10^{6} М$^{-1}$сек$^{-1}$, или от 10^{3} до 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$. В других конкретных вариантах осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень с константой ассоциации (KOn) более, чем 10^{3} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 5 X 10^{3} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 10^{4} М$^{-1}$сек$^{-1}$ или 5 X 10^{4} М$^{-1}$сек$^{-1}$. В дополнительном варианте осуществления ADBD связывает представляющую интерес мишень с KOn более, чем 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 5 X 10^{5} М$^{-1}$сек$^{-1}$, 10^{6} М$^{-1}$ сек$^{-1}$ или 5 X 10^{6} М$^{-1}$сек$^{-1}$ или 10^{7} М$^{-1}$ сек$^{-1}$.

[0206] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D.

IIIa. Полученные из антител домены связывания антигенной детерминанты (ADBD)

[0207] В некоторых вариантах осуществления один или более ADBD (например, адаптера и/или CAR) могут быть получены из молекулы антитела, например, одного или

более моноклональных антител, поликлональных антител, рекомбинантных антител, антител человека, гуманизированных антител, однодоменных антител, например вариабельного домена тяжелой цепи (VH), вариабельного домена легкой цепи (VL) и вариабельного домена (VHH), например, человеческого или верблюжьего происхождения. В некоторых вариантах осуществления ADBD получен из тех же видов, в которых адаптер или CAR в конечном итоге будут использоваться, например, для применения у людей. Может быть полезно, чтобы адаптер и/или CAR содержали человеческий или гуманизированный ADBD. Композиции и методики для регулярного создания таких ADBD известны в данной области техники.

[0208] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) содержит фрагмент антитела, который является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с антигеном-мишенью. Примеры фрагмента антитела включают, без ограничения, фрагмент Fab, Fab', $F(ab')_2$ или Fv, фрагмент антитела scFv, линейное антитело, однодоменное антитело, такое как sdAb (VL или VH), верблюжий домен VHH и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0209] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой «scFv», который может содержать слитый белок, содержащий цепь VL и цепь VH антитела, причем VH и VL, например, связаны через короткий гибкий полипептидный линкер, например, линкер, описанный в данном документе. scFv обычно могут быть созданы в соответствии со способами, известными в данной области техники (см, например, Bird et al., Science 242: 423-426 (1988) and Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988)).

[0210] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой однодоменную антигенсвязывающую (SDAB) молекулу. Молекула SDAB включает молекулы, содержащие области, определяющие комплементарность, которые являются частью однодоменного полипептида. Примеры включают, без ограничения, вариабельные домены тяжелых цепей, связывающие молекулы, естественно лишенные легких цепей, одиночные домены, полученные из обычных 4-цепочечных антител, сконструированные домены и каркасы с одним доменом, отличные от тех, которые получены из антител. Молекулы SDAB могут быть получены из любых видов, включая, без ограничения, мышь, человека, верблюда, ламу, рыбу, акулу, козу, кролика и быка. Этот термин также включает встречающиеся в природе молекулы однодоменных антител из видов, отличных от верблюжьих и акул.

[0211] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или

CAR) включает антитело человека или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) включает гуманизированное антитело или его фрагмент.

[0212] Гуманизация антител хорошо известна в данной области техники и может преимущественно осуществляться, следуя методу Винтера с сотрудниками (Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)), путем замещения CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела, т.е, CDR-прививки (EP 239,400; Intl. Appl. Publ. № WO 91/09967; патенты США №. 4816567; 6331415; 5225539; 5530101; 5585089 и 6548640; содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Гуманизация антител также может достигаться путем маскировки поверхностных остатков, или изменения поверхности (EP 592106; EP 519596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5): 489-498; Studnicka et al., Protein Engineering 7(6): 805-814 (1994) и Roguska et al., PNAS 91: 969-973 (1994)) или перестановки цепей (патент США № 5565332), содержание которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

IIIb. Связывающие домены альтернативного каркаса

[0213] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD). Используемый в данном документе «связывающий домен альтернативного каркаса» или «ASBD» представляет собой домен связывания антигенной детерминанты, который получен из или соответствует связывающему каркасу, не основанному на антителах.

[0214] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен CAR, содержащий ADBD, который представляет собой ASBD. В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложена клетка, содержащая CAR, который содержит ADBD, который представляет собой ASBD. В дополнительных вариантах осуществления предложена иммунная эффекторная клетка, которая содержит CAR, содержащий и ASBD. В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложен адаптер, содержащий ADBD, который представляет собой ASBD.

[0215] В дополнительных вариантах осуществления в данном раскрытии предложена композиция, содержащая адаптер и клетку CAR, каждый из которых содержит ASBD.

[0216] В некоторых вариантах осуществления связывание ASBD (например, адаптера и/или CAR) с AD-мишенью опосредуется вторичными структурами связывающего каркаса, такими как альфа-спирали или бета-складки. В некоторых

вариантах осуществления ASBD представляет собой связывающий домен на основе трехспиральных пучков. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой связывающий домен на основе домена D. В других вариантах осуществления ASBD представляет собой связывающий домен на основе домена Z (аффитело).

[0217] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе домена D (связывающий домен de novo). Связывающий домен на основе каркаса домена D, как правило, состоит из 70-75 аминокислотных остатков, в которых замены до 20 положений, соответствующих структурно ограниченным поверхностно-экспонированным остаткам в не встречающемся в природе антипараллельном эталонном каркасе с тремя спиральными пучками (SEQ ID NO: 1) обеспечивает распознавание мишени и специфичность связывания для мишени (AD), представляющей интерес. Связывающие домены на основе каркаса домена D дополнительно раскрыты в Intl. Appl. Publ. № WO 2016164308, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки во все его полноте. В одном варианте осуществления домен D содержит аминокислотную последовательность, которая отличается (например, из-за модификаций аминокислот) от последовательности эталонного каркаса, имеющего последовательность SEQ ID NO: 1, вплоть до 20 замен. В некоторых вариантах осуществления домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17, 18 и 19. В некоторых вариантах осуществления домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 20-26 и 27. В дополнительных вариантах осуществления домен D содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-1078 и 1079.

[0218] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе каркаса домена Z (аффитело). Связывающий домен на основе каркаса домена Z обычно состоят из 58 аминокислотных остатков, в которых замены до 13 положений, расположенных в первой и второй из трех альфа-спиралей, обеспечивают связывание, обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания для мишени (AD), представляющей интерес. В дополнительных вариантах осуществления ASBD на основе Z-домена содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 28 и 29. Связывающий домен на основе каркаса домена Z (аффитело) дополнительно описаны в патенте США № 5831012, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[0219] Дополнительные примеры ASBD, которые демонстрируют опосредованное вторичной структурой связывание мишени, включают основанные на повторах связывающие каркасы DARPin, affilin и armadillo.

[0220] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе DARPin. Связывающие домены на основе DARPin обычно содержат 2-3 повтора последовательности SEQ ID NO: 30, расположенные между N- и C-концевыми повторами (например, последовательность MRGSHHHHHHGSDLGKKLLEAARAGQDDEVRILMANGA DVNAX_{33} (SEQ ID NO: 31) и последовательность QDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQ (SEQ ID NO: 32), соответственно, в которых первый Gln соответствует положению консенсусного повтора X_{33}предыдущего повтора). Каждый внутренний повтор состоит из 27 каркасных остатков и до 6 замещенных некаркасных остатков, которые образуют β-складку, за которой следуют две антипараллельные спирали и петля, которая соединяется с β-складкой следующего повтора. Коллективные замены и структура DARPin обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания.

Таблица 1. Иллюстративные последовательности ASBD на основе вторичной структуры

ADBD	Последовательность
Домен D F1	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FE X$_{40}$X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO: 17)
Домен D F2	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$ AYKGKG NPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO: 18)
Домен D F3	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQ AYKGKGNP EVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO: 19)
Домен D C1	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$ X$_{40}$ ELX$_{43}$A YKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO: 20)
Домен D C2	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FE X$_{40}$ X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO: 21)
Домен D F1Lp$_X$	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_3$ $_8$X$_{39}$LQ X$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO: 22)
Домен D F2Lp$_X$	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ELX$_{41}$A YZ$_2$NPEV EALX$_{52}$X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN (SEQ ID NO: 23)
Домен D F3Lp$_X$	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAAFEKEIAAFESELQAY Z$_2$NPEVE X$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN (SEQ ID NO: 24)

Домен D C1Lp$_X$	MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ELX$_{41}$ AYZ$_2$ NPEVEX$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN (SEQ ID NO: 25)
Домен D C2Lp$_X$	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_{38}$X$_{39}$L QX$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALX$_{52}$X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN (SEQ ID NO: 26)
Домен D-DD-WTF	MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$X$_{13}$IX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$AYKGKGNPEVEALRX$_{58}$EAX$_{61}$X$_{62}$IRX$_{65}$ELX$_{68}$X$_{69}$YRX$_{72}$X$_{73}$ (SEQ ID NO: 27)
Домен Z AFFa	VDNKFNKEX$_9$X$_{10}$X$_{11}$AX$_{13}$X$_{14}$EIX$_{17}$X$_{18}$LPNLNX$_{24}$X$_{25}$QX$_{27}$X$_{28}$AFIX$_{32}$SLX$_{35}$DDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK (SEQ ID NO: 28)
Домен Z AFFb	NKEX$_4$X$_5$X$_6$AX$_8$X$_9$EIX$_{12}$X$_{13}$LPNLNX$_{19}$X$_{20}$QX$_{22}$X23AFIX27SLX30DDP (SEQ ID NO: 29)
DARPin	DX$_2$X$_3$GX$_5$TPLHLAAX$_{13}$X$_{14}$GHLEIVEVLLKZ$_{26}$GADVNAX$_{33}$ (SEQ ID NO: 30), где X представляет собой любую аминокислоту, кроме C, R или P, а Z представляет собой H, N или Y.
X = все аминокислотные остатки, включая природные и не встречающиеся в природе аминокислоты Z = аминокислотная последовательность, соответствующая петле 1 (Z$_1$) или петле 2 (Z$_2$), как описано в данном документе, включающее от около 2 до около 30 природных и не встречающихся в природе аминокислот	

[0221] В некоторых вариантах осуществления специфичность связывания ASBD (например, адаптера и/или CAR) с AD-мишенью опосредуется аминокислотами в открытых петлях на ASBD. Примеры каркасов, обладающих этими связывающими свойствами, включают аднектины, липокалины, авимеры, кноттины, финомеры, атримеры, связующие домены на основе домена куниц (kunitz) и связывающие каркасы на основе CTLA4.

[0222] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе аднектина. Домен связывания на основе аднектина происходит от десятого домена фибронектина типа III (10Fn3). Этот ADBD, как правило, представляет собой связывающий домен из 94 аминокислот, который принимает бета-сэндвич-структуру, содержащую семь цепей, которые соединены шестью петлями. Замены в трех петлях с открытой поверхностью на одной стороне домена аднектина создают связывающие фрагменты специфические к мишени (AD).

[0223] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе липокалина, аффилина, или антикалина. Каркас антикалина имеет консервативную β-бочковую структуру, состоящую из восьми антипараллельных β-цепей, и обычно состоит из 160-180 аминокислот. Связывающий лиганд карман связывающего каркаса на основе антикалина состоит из четырех петель, каждая из которых содержит до 24 замены, которые совместно обеспечивают распознавание мишени (AD) и специфичность связывания.

[0224] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе каркаса авимера. Связывающие домены на основе каркаса авимера происходят из A-домена рецепторов клеточной поверхности и обычно имеют длину 35 аминокислот. Структура связывающего домена на основе авимера поддерживается 12 консервативными аминокислотами. Замена до всех оставшихся 23 остатков связывающего домена обеспечивает распознавание мишени (AD) и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен на основе каркаса авимера содержит последовательность $EFX_3CX_5NGX_8CIPX_{12}X_{13}WX_{15}CDGX_{19}DDCGDX_{25}SDE$, где X представляет собой любую аминокислоту (SEQ ID NO: 33). Связывающие домены на основе каркаса авимера дополнительно описаны в U.S. Appl. Publ. № 20040175756, 20050053973, 20050048512 и 20060008844, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[0225] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на каркаса финомера. Связывающий домен финомера обычно имеет длину 60-75 аминокислот и состоит из пары антипараллельных бета-складок, соединенных двумя гибкими петлями. Замены/вставки в петлях обеспечивают распознавание AD-мишени и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления домен связывания AD на основе финомера содержит последовательность GVTLFV ALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ $X_{17}X_{18}X_{19}$ $X_{20}X_{21}$ X_{22}LSFHKGEKFQILSTHEYE$X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}$ $X_{46}X_{47}X_{48}$WEARSLTTGETGX_{61}IPSNYVAPVDSIQ, где X представляет собой любой аминокислотный остаток, а X_{13}-X_{21} и X_{42}-X_{46}, необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 34). В некоторых вариантах осуществления домен связывания AD на основе финомера содержит последовательность GVTLFVALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}$ $X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$ LSFHKGEKFQILSTHEYEDWWEARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, где X представляет собой любой аминокислотный остаток, а X_{16}-X_{21} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 35).

[0226] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на каркаса кноттин. Связывающие домены на основе каркаса кноттин соответствуют белку из 30 аминокислот, состоящему из трех антипараллельных β-цепей, соединенных петлями переменной длины и множественными дисульфидными связями.

[0227] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе домена кунитц. Связывающие домены на основе доменов кунитц получены из активного мотива ингибиторов протеаз типа кунитц и обычно имеют длину около 60 аминокислот. Гидрофобное ядроэтого ADBD состоит из скрученных двухцепочечных антипараллельных β-складок и двух α-спиралей, стабилизированных тремя парами дисульфидных связей. Замены и вставки в трех петлях обеспечивают распознавание AD-мишени и специфичность связывания. В некоторых вариантах осуществления домен связывания AD на основе домена кунитц содержит последовательность MHSFCAFKADX$_{11}$GX$_{13}$C X$_{15}$ X$_{16}$X$_{17}$X$_{18}$X$_{19}$RFFFNIFTRQCEEFX$_{34}$YGGCX$_{39}$X$_{40}$NQNRFESLEECKKMCTRDGA (SEQ ID NO: 36), последовательность, которая по меньшей мере на 85 % идентична в положениях, отличных от X; X$_{11}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{13}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{15}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{16}$ представляет собой один из: A, G, E, D, H, T; X$_{17}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{18}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{19}$ представляет собой один из: A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{34}$ представляет собой один из: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; X$_{39}$ представляет собой один из: A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y; а X$_{40}$ представляет собой один из: G, и A. Связывающие домены на основе каркаса кунитц дополнительно описаны в Intl. Appl. Publ. № WO 2004063337, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки во все его полноте.

[0228] В некоторых вариантах осуществления ASBD (например, адаптера и/или CAR) представляет собой домен связывания AD на основе домена WW. Связывающие каркасы на основе домена WW обычно имеют длину 30-35 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления каркас связывания AD на основе домена WW содержит последовательность KLPPGWX$_7$KX$_9$WSX$_{12}$X$_{13}$X$_{14}$GRVX$_{18}$YX$_{20}$NX$_{22}$ITX$_{25}$AX$_{27}$QWERP (SEQ ID NO: 37), где X$_7$,X$_9$,X$_{12}$, X$_{13}$, X$_{14}$, X$_{18}$, X$_{20}$, X$_{22}$, X$_{25}$ и X$_{27}$ представляют собой любую аминокислоту, а X$_{14}$ необязательно отсутствует.

[0229] В некоторых вариантах осуществления каркас связывания AD на основе домена WW содержит последовательность KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}$GRVX_{17} YX_{19}NX_{21}ITX_{24}AX_{26}QWERP (SEQ ID NO: 38), где X_7,X_9,X_{12}, X_{13}, X_{17}, X_{19}, X_{21}, X_{24} и X_{26} представляют собой любую аминокислоту, а X_{14} необязательно отсутствует.

Таблица 2. Иллюстративные ASBD на основе петель

ASBD	Последовательность
Авимер1	EFX_3CX_5NGX_8CIP$X_{12}X_{13}$WX_{15}C DGX_{19}DDCGDX_{25}SDE (SEQ ID NO: 33)
Финомер1	GVTLFVALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$LSFHKGEK FQILSTHEYE$X_{41}X_{42}$ $X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}$ X_{48}WEARSLTTGETGX_{61}IPSNY VAPVDSIQ, где X= любой аминокислотный остаток, а X_{13}-X_{21} и X_{42}-X_{46}, необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 34)
Финомер2	GVTLFVALYDY$X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$LSFHKGEKFQILSTHE YEDWWE ARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ, где X_{16}-X_{21} необязательно отсутствуют (SEQ ID NO: 35)
Кунитц1	MHSFCAFKADX$_{11}$GXi3CX_{15} $X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}$RFFFNIFTRQCEEFX_{34} YGGC$X_{39}X_{40}$NQNR FES LEECKK MCTRDGA (SEQ ID NO: 36)
WW1	KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}X_{14}$GRVX_{18} YX_{20}NX_{22}ITX_{25}AX_{27}QWERP (SEQ ID NO: 37)
WW2	KLPPGWX_7KX_9WS$X_{12}X_{13}$GRVX_{17} YX_{19}NX_{21}ITX_{24}AX_{26}QWERP (SEQ ID NO: 38)
X = все аминокислотные остатки	

IV. Линкеры

[0230] Линкеры представляют собой пептидные или другие химические связи, расположенные между двумя или более независимыми функциональными доменами адаптера или CAR.

[0231] Подходящие линкеры для функционального связывания двух или более функциональных доменов адаптера в одноцепочечной аминокислотной последовательности включают, без ограничения, полипептидные линкеры, такие как глициновые линкеры, сериновые линкеры, смешанные глицин/сериновые линкеры, богатые глицином и серином линкеры или линкеры, состоящие в основном из полярных полипептидных фрагментов.

[0232] В одном варианте осуществления линкер состоит из большинства аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина, глутамина и лизина. В одном варианте осуществления один или более линкеров в адаптере или CAR состоят из большинства аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина,

аспарагиновой кислоты, треонина, глутамина и лизина. В одном варианте осуществления один или более линкеров в адаптере или CAR состоят из одной или более аминокислот, выбранных из глицина, аланина, пролина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, треонина, глутамина и лизина. В другом варианте осуществления один или более линкеров в адаптере или CAR состоят из большинства аминокислот, которые являются стерически незатрудненными. В другом варианте осуществления раскрыт линкер, в котором большинство аминокислот представляют собой глицин, серин и/или аланин. В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров в адаптере или линкере CAR содержат полиглицины (такие как $(Gly)_5$ (SEQ ID NO:1099) и $(Gly)_8$ (SEQ ID NO:1100), поли(Gly-Ala) и полиаланины. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Thr-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 39). В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров в адаптере или CAR содержат последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Asp-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40).

[0233] В одном варианте осуществления адаптер или CAR содержит ADBD, непосредственно присоединенный (т.е.., без линкера) к другому компоненту адаптера или CAR, соответственно. В одном варианте осуществления адаптер или CAR содержит, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, по меньшей мере, 4 или, по меньшей мере, 5 ADBD, непосредственно присоединенных к другому домену адаптера или CAR.

[0234] В другом варианте осуществления ADBD может быть функционально связан с другим компонентом адаптера или CAR через линкер. Адаптеры или CAR могут содержать один линкер, несколько линкеров или не содержат линкеров. В одном варианте осуществления адаптер или CAR содержит ADBD, функционально связанный с другим компонентом адаптера или CAR соответственно через линкерный пептид. В одном варианте осуществления адаптер или CAR содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 ADBD, функционально связанных с другим доменом адаптера или CAR, соответственно, через одинаковые или разные линкеры.

[0235] Линкеры могут быть любого размера или состава, если они способны функционально связывать функциональный домен адаптера или CAR таким образом, чтобы функциональный домен функционировал (например, способность домена связывания антигенной детерминанты связывать мишень, представляющую интерес). В некоторых вариантах осуществления линкер(ы) составляют от около 1 до около 100 аминокислот, от около 1 до 50 аминокислот, от около 1 до 20 аминокислот, от около 1 до 15 аминокислот, от около 1 до 10 аминокислот, от около 1 до 5 аминокислот кислоты, около от 2 до 20 аминокислот, около от 2 до 15 аминокислот, около от 2 до 10 аминокислот или около от 2 до 5 аминокислот. Должно быть понятно, что длина, степень

гибкости и/или другие свойства линкера(ов) могут иметь некоторое влияние на свойства конечного полипептида по изобретению, включая, без ограничения, аффинность, специфичность или авидность для представляющей интерес мишени или одного или более других белков-мишеней, представляющих интерес. Когда два или более линкера используются в адаптере или CAR, эти линкеры могут быть одинаковыми или разными. В контексте и раскрытии, предложенном в данном документе, специалист в данной области техники сможет регулярно определять оптимальную композицию и длину линкера с целью функционального связывания функциональных доменов адаптера или CAR.

[0236] Линкер также может представлять собой непептидный линкер, такой как алкильный линкер или ПЭГ-линкер. Например, могут быть использованы алкильные линкеры, такие как -NH-(CH2)s-C(0)-, где s = 2-20. Эти алкильные линкеры могут быть дополнительно замещены любой не стерически затрудненной группой, такой как низший алкил, например, C1-C6) низший ацил, галоген (например, CI, Br), CN, NH2, фенил, и т.д. Иллюстративный непептидный линкер представляет собой ПЭГ-линкер. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ-линкер имеет молекулярную массу от около 100 до 5000 кДа или от около 100 до 500 кДа.

[0237] Подходящие линкеры для связывания функциональных доменов адаптера или CAR путем химического сшивания включают, без ограничения, гомобифункциональные химические сшивающие соединения, такие как глутаровый альдегид, имидоэфиры, такие как диметиладипимидат (DMA), диметилсуберимидат (DMS) и диметилпимелимидат (DMP) или N-гидроксисукцинимид (NHS), такие как дитиобис (сукцинимидилпропионат) (DSP) и дитиобис (сульфосукцини-мидилпропионат) (DTSSP). Примеры подходящих линкеров для связывания функциональных доменов адаптера или CAR включают, без ограничения, сшивающие линкеры с одним аминореактивным концом и сульфгидрильно-реактивным фрагментом на другом конце или с эфиром NHS на одном конце и SH-реактивной группой (например, малеимид или пиридил).

[0238] В дополнительных вариантах осуществления один или более линкеров в адаптере или CAR являются расщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают, без ограничения, последовательность пептида, распознаваемую протеазами (in vitro или in vivo) различного типа, такими как Tev, тромбин, фактор Xa, плазмин (протеазы крови), металлопротеазы, катепсины (например, GFLG, и т.д..), и протеазы, найденные в других компартментах тела.

[0239] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой «расщепляемый линкер», который облегчает высвобождение функционального домена

адаптера или цитотоксического агента в клетке или на поверхности клетки. Например, кислотолабильный линкер (например, гидразон), протеазочувствительный (например, чувствительный к пептидазе) линкер, фотолабильный линкер, диметиловый линкер или дисульфидсодержащий линкер (см., например, Chari, Can. Res. 52: 127-131 (1992); патент США № 5208020 и публ. заявки США № 20090110753; содержимое каждого из которых включено в данное описание в качестве ссылки в полном объеме) может использоваться, когда желательно, чтобы ковалентное присоединение между адаптером или цитотоксическим агентом внутриклеточно расщеплялось, когда композиция интернализуется в клетку. Термины «внутриклеточно расщепляемый» и «внутриклеточное расщепление» относятся к метаболическому процессу или реакции внутри клетки на конъюгат лекарственное средство-адаптер, в результате чего ковалентное прикрепление, то есть связывание через линкер между адаптером и цитотоксическим агентом, приводит к высвобождению адаптера, и/или цитотоксического агента, диссоциированных внутри клетки.

[0240] В дополнительных вариантах осуществления один или более линкеров в CAR являются расщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают, без ограничения, последовательность пептида, распознаваемую протеазами (in vitro или in vivo) различного типа, такими как Tev, тромбин, фактор Xa, плазмин (протеазы крови), металлопротеазы, катепсины (например, GFLG, и т.д..), и протеазы, найденные в других компартментах тела.

[0241] В некоторых вариантах осуществления короткий олиго- или полипептидный линкер, длиной от около 1 до 100 аминокислот, используется для связывания воедино любого из доменов CAR. Линкеры могут состоять из гибких остатков, таких как глицин и серин (или любая другая аминокислота), так что смежные белковые домены могут свободно перемещаться относительно друг друга. Состав аминокислотной последовательности линкера может быть выбран для минимизации потенциальной иммуногенности CAR. Более длинные линкеры могут быть использованы, когда желательно гарантировать, что два соседних домена не будут стерически мешать друг другу.

[0242] В некоторых вариантах осуществления предпочтительно от 2 до 10 аминокислот в длину образуют связь между трансмембранным доменом и цитоплазматическим сигнальным доменом CAR. В дополнительных вариантах осуществления линкер имеет длину от 10 до 15 аминокислот, или от 15 до 20, или от 20 до 30, или от 30 до 60, или от 60 до 100 аминокислот (или любой интервал между указанными значениями). В дополнительных вариантах осуществления линкер

представляет собой последовательность глицин-сериновый дублет. В некоторых вариантах осуществления ESD соответствует области ESD альфа-цепи гликопротеина CD8 поверхности Т-клеток человека (например, аминокислотные остатки 138-182 альфа-цепи CD8).; Swiss-Prot Acc. № P01732). В некоторых вариантах осуществления ESD соответствует области ESD CD8, которая была дополнительно модифицирована посредством аминокислотного замещения для улучшения функции экспрессии или иммуногенности. В дополнительных вариантах осуществления ESD соответствует ESD CD28 или последовательностям, содержащим модификации ESD CD28, которые обеспечивают улучшенную функцию экспрессии или иммуногенность.

[0243] Оптимизация линкера может быть оценена с использованием методик, описанных в данном документе и/или других известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления линкеры не нарушают способность адаптера или CAR связывать антигенную детерминанту-мишень и/или другой функциональный домен адаптера или CAR, чтобы функционировать надлежащим образом (например, способность эффекторного функционального домена в адаптере вызывать эффекторную функция или способность домена связывания FcRn в адаптере связывать FcRn).

V. Адаптеры - растворимые белки

[0244] В данном документе предложены многодоменные растворимые белки-адаптеры. Адаптер содержит антигенную детерминанту (AD) (например, как описано в Разделе II и Разделе XI) и домен связывания антигенной детерминанты (ADBD) (например, как описано в Разделе III и Разделе XI). Адаптер может дополнительно содержать дополнительные AD, дополнительные ADBD и/или другие дополнительные домены.

[0245] В предложенном в данном документе адаптере AD может находиться на N-конце от ADBD. Альтернативно, ADBD может находиться на N-конце от AD. В некоторых вариантах осуществления AD и ADBD слиты напрямую. В некоторых вариантах осуществления AD и ADBD слиты через линкер (белковый линкер или химический линкер) или другой белковый домен (например, функциональный домен).

[0246] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит линкер, расположенный между ADBD и другим функциональным доменом адаптера. В некоторых вариантах осуществления линкер расположен между двумя ADBD адаптера. В некоторых вариантах осуществления линкер расположен между AD и ADBD адаптера. Подходящие линкеры для связывания двух или более функциональных доменов адаптера будут понятны специалистам в данной области техники и обычно могут быть любым линкером, используемым в данной области техники для связывания пептидов, белков или других

органических молекул. Иллюстративные линкеры приведены в Разделе IV. В конкретных вариантах осуществления линкер(ы) подходит для конструирования белков или полипептидов, которые предназначены для фармацевтического применения.

[0247] В дополнение к AD (или множеству AD) и ADBD (или множеству ADBD) адаптер, предложенный в данном документе, может дополнительно содержать дополнительный домен или дополнительные домены, например домен, который предоставляет расширенный период полужизни.

[0248] В некоторых вариантах осуществления адаптер или ADBD в адаптере является деиммунизированным.

[0249] Адаптеры, предложенные в данном документе, имеют применения, которые включают, без ограничения, диагностические, аналитические и терапевтические применения. В конкретных вариантах осуществления адаптеры, используемые в комбинации с химерными антигенными рецепторами, (CAR) (например, как описано в Разделе VI и Разделе XI) экспрессируются на поверхности клеток (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), например, для уничтожения целевой клетки.

Va. Антигенные детерминанты (AD)

[0250] Адаптер, предложенный в данном документе, содержит по меньшей мере одну антигенную детерминанту (AD). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит одну AD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит две или более AD. Если адаптер содержит две или более AD, AD могут быть одинаковыми или разными.

[0251] В предложенном в данном документе адаптере AD может представлять любую AD или комбинацию AD (например, как описано в Разделе II и Разделе XI).

[0252] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен BCMA (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 5.

[0253] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD123 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 11.

[0254] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD19 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 2 или

3. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 2 или 3.

[0255] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD20. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 6-9 или 10.

[0256] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD22 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 41). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 41.

[0257] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD37 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 12 или 13). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 12 или 13.

[0258] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CS1 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1138.

[0259] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен HER2 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 42.

[0260] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD45 (например, полипептид, содержащий последовательность остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1106.

[0261] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит внеклеточный домен CD26, CD30, CD33 или CD38. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150

аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки внеклеточного домена CD26, CD30, CD33 или CD38.

[0262] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп AFP. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 15.

[0263] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп p26 AFP. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1117. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123.

[0264] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит белок p26 (например, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123). Было обнаружено, что такие слитые белки, содержащие последовательности p26, имеют удивительно длинный период полужизни в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления адаптер имеет период полужизни в плазме in vivo, равный по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа, или более. В некоторых вариантах осуществления адаптер имеет период полужизни в плазме in vivo, равный по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа, или более 65 часов, или 1-10 часов, 2-10 часов, 4-10 часов, 6-10 часов или 6-9 часов у мыши. В некоторых вариантах осуществления адаптер имеет период полужизни в плазме in vivo, равный по меньшей мере 1 час, по меньшей мере 2 часа, по меньшей мере 4 часа, по меньшей мере 8 часов, по меньшей мере 16 часов, по меньшей мере 32 часа, по меньшей мере 64 часа, или более 65 часов, или 1-10 часов, 2-10 часов, 4-10 часов, 6-10 часов или 6-9 часов у человека.

[0265] В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способу модификации периода полужизни in vivo (например, у мыши или человека) адаптера, содержащего белок p26 (например, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит один или более DDpp, связывающих мишень. В некоторых вариантах

осуществления период полужизни адаптера увеличивается или уменьшается путем замены или удаления одного или более аминокислотных остатков, обычно присутствующих в белке p26 человека, или путем вставки одного или более аминокислотных остатков, которые обычно не обнаруживаются в белке p26 человека. В другом варианте осуществления последовательность адаптера p26 модифицируется посредством 1, 2, 3, 5, 5, 10 или 1-20, 1-10, 3-10 или 3-5 аминокислотных замен (консервативных и/или неконсервативных замен), делеций и/или вставок, чтобы увеличить или уменьшить период полужизни адаптера in vivo. В конкретном варианте осуществления аминокислотный остаток, соответствующий глутамину (Gln, Q) в положении 217 p26 (SEQ ID NO: 16), замещен другими аминокислотными остатками. В другом варианте осуществления замена представляет собой Gln217Pro. В другом варианте осуществления последовательность адаптера p26 модифицируют путем делеции аминокислотных остатков 1-150, 1-100, 1-50, 1-25 или 1-10, чтобы увеличить или уменьшить период полужизни адаптера in vivo. В дополнительных вариантах осуществления последовательность адаптера p26 модифицируют посредством 1, 2, 3, 5, 5, 10 или 1-20, 1-10, 3-10 или 3-5 аминокислотных замен (консервативных и/или неконсервативных замен), делеций и/или вставок, чтобы увеличить или уменьшить взаимодействие адаптера с FcRn.

[0266] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой AD, который присутствует в природном белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD, которая является эндогенной для человека.

[0267] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека. В дополнительных вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внутриклеточного белка человека, выбранного из: elastinTyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 и GRB2. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки внутриклеточного белка.

[0268] В некоторых вариантах осуществления мишень, представляющая интерес, конкретно связанная ADBD адаптера, сама является AD другого адаптера, имеющего другую последовательность.

Vb. Домены связывания антигенной детерминанты (ADBD)

[0269] Адаптер, предложенный в данном документе, содержит по меньшей мере один домен связывания антигенной детерминанты (ADBD). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит один ADBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5 или более 5 ADBD. В некоторых

вариантах осуществления адаптер содержит 1-3, 1-4, 1-5 или более 5 различных ADBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит по меньшей мере 2, 3, 4 или 5, или более 5 различных ADBD. Таким образом, адаптер может содержать мономерный ADBD (то есть, содержащий один домен связывания антигенной детерминанты) или мультимерные ADBD (то есть, содержащие более одного домена связывания антигенной детерминанты в тандеме, необязательно функционально связанных линкером). В некоторых вариантах осуществления применение мультимерного адаптера обеспечивает улучшенное (например, синергетическое) связывание с мишенью. В дополнительных вариантах осуществления применение мультимерного адаптера позволяет нацеливать более чем одну мишень с использованием конструкции с одним адаптером (например, двух-, трех-специфичного и т.д.).

[0270] Мультимерный адаптер является гомомультимерным (т.е. содержит более одного и того же ADBD, необязательно соединенного линкером(ами) (например, гомодимеры, гомотримеры, гомотетрамерыи т.д.) или гетеромультимерным адаптером (т.е. содержит два или более домена связывания антигенной детерминанты, среди которых имеются по меньшей мере два разных домена связывания антигенной детерминанты). Количество ADBD, включенных в любой конкретный адаптер, может варьировать в зависимости от варианта осуществления и может определяться, по меньшей мере частично, системой экспрессии, в которой создается адаптер. Однако в некоторых вариантах осуществления слитые белки могут содержать мультимеры от около 5 до около 10 ADBD, от около 10 до около 15 ADBD, от около 15 до около 20 ADBD, от около 20 до около 25 ADBD или от около 25 до около 30 ADBD (включая числа между перечисленными и конечными точками). Кроме того, несколько доменов адаптера могут содержать одинаковые или разные ADBD. В некоторых вариантах осуществления 2, 3, 4, 5 или более 5 доменов находятся в тандеме.

[0271] В одном варианте осуществления адаптер содержит два или более ADBD, которые функционально связаны. В одном варианте осуществления адаптер содержит два ADBD, которые связываются с одинаковыми или разными AD на антигене-мишени. Связывание двух или более идентичных ADBD, которые связываются с одним и тем же антигеном-мишенью, приводит к поливалентной молекуле, которая обеспечивает определенные преимущества (например, повышенную авидность связывания, кластеризацию мишени и активацию рецептора) по сравнению с композициями, которые содержат только один ADBD для антигена-мишени. В другом варианте осуществления адаптер содержит два ADBD, которые связываются с различными антигенами. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD, которые связываются с

разными антигенами в одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD, которые связываются с разными антигенами в разных клетках. Связывание двух или более ADBD приводит к образованию мультивалентного и мультиспецифического адаптера, который обладает способностью связывать более одного антигена-мишени, независимо или одновременно. В некоторых вариантах осуществления мультивалентный адаптер способен связывать один и тот же антиген-мишень одновременно. В некоторых вариантах осуществления мультивалентный адаптер способен связывать разные антигены-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38.

[0272] ADBD в предложенном в данном документе адаптере может связываться с любой AD (например, описанной в Разделе II и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с BCMA (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD123 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD22 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 41). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD19 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD20 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 6-9 или 10). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD37 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 12 или 13). В

некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CS1 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с HER2 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления ABDB связывается с CD45. В некоторых вариантах осуществления ABDB в адаптере, предложенном в данном документе, специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. Адаптер может быть «моноспецифическим» или «мультиспецифическим». Адаптер, который является «мультиспецифическим» (например, биспецифическим, триспецифическим или обладающим большей мультиспецифичностью), распознает и связывает два или более разных эпитопов, присутствующих в одной или более разных молекулах.

[0273] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) BCMA (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO 4). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CD123 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CD22 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 24). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CD19 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CS1 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) HER2 (например, полипептид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CD45. В некоторых вариантах осуществления Адаптер содержит домен (например, внеклеточный домен) CD26, CD30, CD33 или CD38. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит фрагмент домена. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит фрагмент домена, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 4 или 5, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 24, и SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит фрагмент домена, который имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-

300, 100-200 или 100-150 аминокислот.

[0274] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит, по меньшей мере, два ADBD, которые связывают и поперечно сшивают один или более антигенов-мишеней, связанных ADBD, и/или комплексы, содержащие антиген-мишень. В некоторых вариантах осуществления поперечно-сшитый антиген(ы) находятся на одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления поперечно-сшитые антиген(ы) находятся на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой (например, доменом, описанным выше). В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP.

[0275] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит по меньшей мере два одинаковых ADBD (т.е. является мультивалентным). В некоторых вариантах мультивалентный адаптер способен связывать два или более одинаковых антигена-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления адаптер является мультивалентным и способен связывать одни и те же антигены-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления мультивалентный адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления мультивалентный адаптер содержит два или

более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления мультивалентный адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления мультивалентный адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP.

[0276] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит по меньшей мере два ADBD, которые связываются с различными антигенами (т.е. является мультиспецифическим). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический адаптер способен связывать В разные антигены-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления адаптер также является мультивалентным и способен связывать одни и те же антигены-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифический адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP.

[0277] В одном варианте осуществления мультиспецифический адаптер содержит, по меньшей мере, два ADBD, которые связываются, по меньшей мере, с двумя различными эпитопами на одной представляющей интерес мишени (т.е., является мультиэпитотичным для одного и того же антигена-мишени). В дополнительных вариантах осуществления мультиспецифический адаптер содержит, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывает один эпитоп на представляющей интерес мишени, и, по меньшей мере, один другой ADBD, который специфически связывается с другим эпитопом на том же антигене-мишени. В одном варианте осуществления мультиспецифический адаптер содержит, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывается с эпитопом на первом антигене-мишени, и, по меньшей мере,

один ADBD, который специфически связывается с эпитопом на втором антигене. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывается с эпитопом первого антигена-мишени на клетке, и, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывается с эпитопом второго антигена на той же клетке. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывается с эпитопом первого антигена-мишени на клетке, и, по меньшей мере, один ADBD, который специфически связывается с эпитопом второго антигена на другой клетке.

[0278] В дополнительном варианте осуществления адаптер содержит 2 или более ADBD, которые функционально связаны с другими гетерологичными белками (или их субдоменами) и при этом придают поливалентные, мультиспецифические и/или функциональные свойства (например, фармакокинетику, такую как повышенные период полужизни) партнера по слиянию с белком-адаптером слияния. Примеры партнеров слияния адаптера включают, без ограничения, антитела, субдомены антител (например, домены scFv или Fc), сывороточный альбумин, субдомены сывороточного альбумина, рецепторы клеточной поверхности, альфа-цепь рецептора Т-клеток (TCR), бета-цепь рецептора Т-клеток, субдоменов рецепторов клеточной поверхности, пептидов, пептидных меток (например, FLAG или myc). Количество и расположение ADBD и их соответствующие положения в адаптере могут различаться. Например, ADBD могут быть расположены на одном или на всех концах партнера по слиянию и/или перемежаться в гетерологичных субъединицах партнера по слиянию адаптера. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит 2 или более ADBD, которые разделены гетерологичным белком (например, антигенной детерминантой). В некоторых вариантах осуществления гетерологичный белок имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления гетерологичный белок имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот.

[0279] В одном варианте осуществления адаптер является биспецифическим и содержит ADBD, которые специфически связываются с двумя различными антигенами-мишенями. В дополнительных вариантах осуществления биспецифический адаптер специфически связывается с двумя разными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности двух разных типов клеток. В дополнительных вариантах осуществления биспецифический адаптер специфически связывается с двумя разными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности опухолевой клетки. В дополнительных

вариантах осуществления биспецифический адаптер специфически связывается с двумя разными антигенами-мишенями, экспрессируемыми на поверхности клетки множественной миеломы (например, BCMA и CS1). В одном варианте осуществления биспецифический адаптер связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на разных клетках. В дополнительном варианте осуществления биспецифический адаптер связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на разных опухолевых клетках. В другом варианте осуществления биспецифический адаптер связывается с антигенами-мишенями, экспрессируемыми на разных клетках в сосудистой сети опухоли или в микроокружении опухоли. В одном варианте осуществления биспецифический адаптер специфически связывается с мишенью раковых клеток и мишенью иммунных эффекторных клеток. В одном варианте осуществления биспецифический адаптер специфически связывает мишень, экспрессируемую на раковой клетке (например, CD19) и мишень, экспрессируемую на поверхности Т-лимфоцита (например, CD3 или CD45).). В некоторых вариантах осуществления биспецифический адаптер способен связывать В разные антигены-мишени одновременно. В некоторых вариантах осуществления биспецифический адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP.

[0280] В некоторых вариантах осуществления, в которых адаптер содержит более одного ADBD, ADBD может представлять собой любой из типов ADBD, обсуждаемых в данном документе (например, любой ADBD, описанный в Разделе III выше и в Разделе XI). Например, ADBD может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, ScFv, связывающий домен альтернативного каркаса, домен D, Т-клеточный рецептор или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0281] В некоторых вариантах осуществления, когда адаптер содержит более

одного ADBD, эти ADBD могут представлять собой одинаковые типы антигенсвязывающих молекул или могут быть разными. Например, адаптер может содержать два ADBD, которые представляют собой домены D. Два ADBD, которые представляют собой домены D, могут быть одинаковыми или разными. Адаптер также может содержать ADBD, который представляет собой домен D, и ADBD, который представляет собой scFv. Адаптер также может содержать ADBD, который представляет собой Т-клеточный рецептор или его антигенсвязывающий фрагмент, и ADBD, который представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину по меньшей мере 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления антигенная детерминанта имеет длину 5-500, 5-400, 10-300, 5-200, 50-100, 5-50, 10-500, 10-400, 10-300, 10-200, 10-100, 10-50, 50-500, 50-400, 50-300, 50-200, 50-100 50-75, 100-500, 100-400, 100-300, 100-200 или 100-150 аминокислот. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой BCMA. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой CD45. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два или более функционально связанных ADBD, которые разделены антигенной детерминантой P26 AFP.

[0282] В некоторых вариантах осуществления адаптер ADBD в адаптере является деиммунизированным.

[0283] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ABDB, который связывается с антигеном-мишенью, содержащим представляющий интерес AD, и не оказывает заметного влияния на функцию мишени. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с антигеном-мишенью, содержащим представляющую интерес AD, и полностью или частично ингибирует, противодействует, выступает агонистом, блокирует, увеличивает, стимулирует или препятствует биологической активности мишени. Связывание может быть идентифицировано как агонистическое или антагонистическое и может быть определено с использованием или регулярно модифицирующих анализов, биоанализов и/или моделей животных, известных в данной области для оценки такой активности.

[0284] Агонист адаптера относится к адаптеру, который каким-то образом увеличивает или усиливает биологическую активность мишени адаптера или обладает

биологической активностью, сравнимой с известным агонистом мишени адаптера. В другом варианте осуществления Адаптер является антагонистом мишени, которую он связывает. Антагонист адаптера относится к адаптеру, который полностью или частично блокирует или каким-либо образом препятствует биологической активности мишени адаптера или обладает биологической активностью, сравнимой с известным антагонистом или ингибитором мишени адаптера.

[0285] В одном варианте осуществления адаптер специфически связывает представляющую интерес мишень, которая представляет собой сывороточный белок. В одном варианте осуществления адаптер специфически связывает сывороточный белок, выбранный из: сывороточного альбумина (например, человеческого сывороточного альбумина (ЧСА)), тироксинсвязывающего белка, трансферрина, фибриногена и иммуноглобулина (например, IgG, IgE и IgM). Без ограничения какой-либо теорией, связывание адаптера с белком-носителем, как полагают, придает адаптеру улучшенный фармакодинамический профиль, который включает, без ограничения, улучшенное нацеливание на опухоль, проникновение в опухоль, диффузию в опухоли и усиление терапевтической активности по сравнению с адаптером, в котором отсутствует последовательность, связывающая белок-носитель (см., например, WO 01/45746, содержание которой полностью включено в данное описание в качестве ссылки).

[0286] В одном варианте осуществления представляющая интерес мишень, специфически связанная с адаптером, представляет собой связанный с заболеванием антиген. Антиген может быть антигеном, характерным для рака и/или определенного типа клеток (например, гиперпролиферативной клетки) и/или патогена (например, бактериальной клетки (например, туберкулеза, оспы и сибирской язвы), вируса (например, ВИЧ и Н), паразита (например, малярии и лейшманиоза), антигеном грибковой инфекции, микромицета, микоплазмы, прионным антигеном или антигеном, связанным с нарушением иммунной системы.

[0287] В дополнительном варианте осуществления представляющая интерес мишень, связанная с помощью адаптера (представляет собой бактериальный антиген, вирусный антиген, грибной антиген, антиген микоплазмы, прионный антиген или паразитный антиген (например, заражающий млекопитающее). В одном варианте осуществления мишенью адаптера является вирус сибирской язвы человека, гепатит В, бешенство, вирус Нипах, вирус Западного Нила, вирус менингита или ЦМВ. В дополнительном варианте осуществления адаптер специфически связывает патоген.

Vc. Функциональный домен(ы) адаптера

[0288] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит первую

антигенную детерминанту (AD), домен, который связывается со второй антигенной детерминантой (ADBD), и дополнительно содержит функциональный домен, который придает одно или более дополнительных желательных свойств (например, улучшенное производство) и/или фармакокинетические свойства (например, улучшенный период полужизни). Функциональный домен адаптера может быть расположена между AD и ADBD. Адаптер также может быть расположен на N-конце как от AD, так и от ADBD, или на C-конце как от AD, так и от ADBD. В некоторых вариантах осуществления, где адаптер содержит две или более AD, функциональный домен адаптера может быть расположен между двумя или более AD, на N-конце от двух или более AD или на C-конце от двух или более AD. В некоторых вариантах осуществления, где адаптер содержит два или более ADBD, функциональный домен адаптера может быть расположен между двумя или более ADBD, на N-конце от двух или более ADBD или на C-конце от двух или более ADBD.

[0289] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, выбранный из: Fc или варианта Fc (например, Fc человека или варианта Fc домена) или его фрагмента, сывороточного белка (например, человеческого сывороточного альбумина) или его фрагмента; домена связывания FcRn; домена, связывающего белок сыворотки; цитокина, фактора роста, гормона или фермента; агент визуализации; метящего агента; и пептидной метки.

[0290] Функциональный домен(ы) адаптера может быть получен естественным путем или быть результатом рекомбинантной инженерии (например, с использованием фагового дисплея, xenomouse или синтеза). В некоторых вариантах осуществления функциональный домен адаптера увеличивает период полужизни, увеличивает или уменьшает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) и/или увеличивает или уменьшает активность комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ).

[0291] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, выбранный из: Fc или варианта Fc (например, Fc человека или варианта Fc домена человека) или его фрагмента или производного, сывороточного белка (например, человеческого сывороточного альбумина) или фрагмента или его производного (например, домена, связывающего сывороточный белок); домена связывания FcRn; и домена, связывающего сывороточный белок.

[0292] В одном варианте осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит эффекторный домен антитела или производное эффекторного домена антитела, которое придает адаптеру одну или более эффекторных функций, например способность связываться с одним или более Fc-рецепторами. В некоторых вариантах осуществления функциональный домен содержит один или более доменов CH2

и/или CH3 антитела, обладающего эффекторной функцией, обеспечиваемой доменами CH2 и CH3. В некоторых вариантах осуществления функциональный домен содержит одно или более производных доменов CH2 и/или CH3 антитела, обладающего эффекторной функцией, обеспечиваемой доменами CH2 и CH3. Другие последовательности, которые могут быть включены в адаптер для обеспечения эффекторной функции и которые охватываются изобретением, будут понятны специалистам в данной области техники и могут быть обычно выбраны и спроектированы в адаптер, раскрытый в данном документе на основе желаемой эффекторной функции(й).

[0293] В одном варианте осуществления адаптер содержит функциональный домен, который увеличивает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), обеспечиваемую адаптером (см., например, Bruhns et al., Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields et al., J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar et al., PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen et al., Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton et al., Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky et al., Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO2006/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009) и WO2004/074455, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Примеры модификаций сконструированных фрагментов в отношении эффекторной функции, придающей части Fc, содержащейся в функциональной области адаптера, который увеличивает АЗКЦ, включают одну или более модификаций, соответствующих: IgG1- S298A, E333A, K334A; IgGl-S239D, I332E; IgGl-S239D, A330L, I332E; IgGl-P247I, A339D или Q; IgGl-D280H, K290S с или без S298D или V; IgGl-F243L, R292P, Y300L; IgGl-F243L, R292P, Y300L, P396L; и IgGl-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition).

[0294] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит фрагмент антитела, который придает адаптеру биологическую или биохимическую характеристику иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела придает характеристику, выбранную из: способности нековалентно димеризоваться, способности локализоваться в месте опухоли и увеличенного периода полужизни в сыворотке по сравнению с адаптером без фрагмента антитела. В определенных вариантах осуществления адаптер является по меньшей мере таким же стабильным, как и соответствующий фрагмент антитела без адаптера. В определенных вариантах осуществления адаптер является более стабильным, чем соответствующий фрагмент антитела без адаптера. Стабильность белка адаптера может быть измерена с использованием установленных методов, включая, например, методы

ИФА. В некоторых вариантах адаптер стабилен в цельной крови (in vivo или ex vivo) при 37 °C в течение по меньшей мере около 10 часов, по меньшей мере около 15 часов, по меньшей мере около 20 часов, по меньшей мере около 24 часов, по меньшей мере около 25 часов, по меньшей мере около 30 часов, по меньшей мере около 35 часов, по меньшей мере около 40 часов, по меньшей мере около 45 часов, по меньшей мере около 48 часов, по меньшей мере около 50 часов, по меньшей мере около 55 часов, по меньшей мере около 60 часов, по меньшей мере около 65 часов, по меньшей мере около 70 часов, по меньшей мере около 72 часов, по меньшей мере около 75 часов, по меньшей мере около 80 часов, по меньшей мере около 85 часов, по меньшей мере около 90 часов, по меньшей мере около 95 часов или по меньшей мере около 100 часов (включая любое время между перечисленным). В одном варианте осуществления адаптер содержит эффекторный домен иммуноглобулина или домен, влияющий на период полужизни, который соответствует домену или фрагменту иммуноглобулина, в котором по меньшей мере часть одного или более доменов константной области была изменена, чтобы обеспечить желаемые биохимические характеристики такие как сниженные или повышенные эффекторные функции, способность нековалентно димеризоваться, повышенная способность локализоваться в месте опухоли, уменьшенное время полужизни в сыворотке или увеличенное время полужизни в сыворотке по сравнению с фрагментом иммуноглобулина, имеющим соответствующую неизмененную последовательность иммуноглобулина. Эти изменения доменов константной области могут быть аминокислотными заменами, вставками или делециями.

[0295] В одном варианте осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) адаптеру. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения АЗКЦ (см., например, Bruhns, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009) и WO 04/074455, содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме). Примеры модификаций сконструированных фрагментов иммуноглобулина, содержащихся в аминокислотной последовательности адаптера, которые увеличивают АЗКЦ, включают

последовательности эффекторного домена иммуноглобулина, имеющие одну или более модификаций, соответствующих: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D или Q; IgG1-D280H, K290S с или без S298D или V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L и IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенный в данный документ посредством ссылки).

[0296] В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ) адаптеру. В дополнительных вариантах осуществления адаптер включает последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для усиления антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ); (см., например, Shields et al., J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar et al., PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen et al., Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Richards et al., Mol. Cancer Ther. 7: 2517-2527 (2008); Horton et al., Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008), Zalevsky et al., Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer et al., Neoplasia 11: 509-517 (2009); WO 06/020114; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009) и WO 04/074455, содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме). Примеры модификаций сконструированных фрагментов иммуноглобулина, содержащихся в аминокислотной последовательности адаптера, которые увеличивают АЗКЦ, включают последовательности эффекторного домена иммуноглобулина, имеющие одну или более модификаций, соответствующих: IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D или Q; IgG1-D280H, K290S с или без S298D или V; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L и IgG1-G236A, S239D, I332E; где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенный в данный документ посредством ссылки).

[0297] В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ) адаптеру. I В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит

последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ) (см., например, Idusogie et al., J. Immunol. 166: 2571-2575 (2001); Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009) и Natsume et al., Cancer Res. 68: 3863-3872 (2008), содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме). Например, адаптеры могут содержать фрагмент или домен антитела, который содержит одну или более из следующих модификаций, которые увеличивают КЗЦ: IgG1-K326A, E333A; IgG1-K326W, E333S, IgG2-E333S; где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенный в данный документ посредством ссылки).

[0298] В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает способность связывать рецептор FcgammaRIIb с адаптером. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для увеличения ингибирующего связывания с рецептором FcgammaRIIb (см., например, Chu et al., Mol. Immunol. 45: 3926-3933 (2008)). Примером модификаций сконструированного фрагмента иммуноглобулина, содержащихся в аминокислотной последовательности в адаптере, которые увеличивают связывание с ингибирующим рецептором FcgammaRIIb, является IgG1- S267E, L328F.

[0299] Период полужизни IgG опосредуется его pH-зависимым связыванием с неонатальным рецептором FcRn. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность эффекторного домена иммуноглобулина или производного эффекторного домена иммуноглобулина, который придает способность связывать неонатальный рецептор FcRn с адаптером. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность связывающего FcRn домена иммуноглобулина, которая была модифицирована для усиления связывания с FcRn (см., например, Petkova et al., Int. Immunol. 18: 1759-1769 (2006); Dall'Acqua et al., J. Immunol.169: 5171-5180 (2002); Oganesyan et al., Mol. Immunol. 46: 1750-1755 (2009); Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281: 23514-23524 (2006), Hinton et al., J. Immunol. 176: 346-356 (2006); Datta-Mannan et al., Drug Metab. Dispos. 35: 86-94 (2007); Datta-Mannan et al., J. Biol. Chem. 282: 1709-1717 (2007); WO 06/130834; Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009) и Yeung et al., J. Immunol. 182: 7663-7671 (2009), содержание каждого из которых

включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме).

[0300] В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, который был модифицирован, чтобы иметь селективную аффинность с FcRn при pH 6,0, но не pH 7,4. В качестве примера, функциональный домен адаптера может содержать фрагмент или домен антитела, который содержит одну или более из следующих модификаций, которые увеличивают период полужизни: IgG1-M252Y, S254T, T256E; IgG1-T250Q, M428L; IgG1-H433K, N434Y; IgG1-N434A и IgG1-T307A, E380A, N434A; где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенный в данный документ посредством ссылки).

[0301] В соответствии с другим вариантом осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит аминокислотную последовательность, соответствующую эффекторному домену иммуноглобулина, который был модифицирован, чтобы содержать по меньшей мере одну замену в своей последовательности, соответствующей области Fc (например, Fc гамма) в положениях, выбранных из: 238, 239, 246, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 и 439, где нумерация остатков в области Fc соответствует нумерации индекса EU в Kabat et al. (Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition, включенный в данный документ посредством ссылки). В конкретном варианте осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, где по меньшей мере один остаток, соответствующий положению 434, представляет собой остаток, выбранный из: A, W, Y, F и H. В соответствии с другим вариантом осуществления адаптер содержит последовательность производного эффекторного фрагмента иммуноглобулина, имеющую следующие соответствующие замены S298A/E333A/K334A. В дополнительном варианте осуществления адаптер содержит производное эффекторного домена иммуноглобулина, имеющее замену, соответствующую K322A. В другом варианте осуществления адаптер содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, имеющую одну или любую комбинацию из следующих замен K246H, H268D, E283L, S324G, S239D и I332E. Согласно еще одному варианту осуществления адаптер содержит последовательность производного эффекторного домена иммуноглобулина, имеющую

замены, соответствующие D265A/N297A.

[0302] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит функциональный домен, который содержит последовательность эффекторного домена иммуноглобулина, который был гликомодифицирован или мутирован для увеличения эффекторной функции с использованием методов, известных в данной области техники. Например, инактивация (с помощью точечных мутаций или других средств) последовательности домена константной области, содержащейся в адаптере, может снизить связывание Fc-рецептора циркулирующего адаптера, тем самым увеличивая локализацию опухоли. В других случаях может быть так, что модификации константной области, согласующиеся с определенными вариантами осуществления данного изобретения, обеспечивают умеренное связывание комплемента и, таким образом, уменьшают период полужизни в сыворотке и неспецифическую ассоциацию конъюгированного цитотоксина. Еще другие модификации константной области могут быть использованы для модификации дисульфидных связей или олигосахаридных фрагментов, которые обеспечивают улучшенную локализацию благодаря повышенной специфичности антигена или гибкости антител. Результирующий физиологический профиль, биодоступность и другие биохимические эффекты модификаций, такие как локализация опухоли, биораспределение и период полужизни в сыворотке, могут быть легко измерены и количественно определены с использованием хорошо известных иммунологических методов без ненужных экспериментов.

Адаптеры как химические конъюгаты

[0303] Адаптер, который способствует специфическому связыванию с представляющими интерес мишенями, может быть химически конъюгирован с различными соединениями, такими как флуоресцентные красители, радиоизотопы, хроматографические композиции (например, шарики, смолы, гели и т.д.) и химиотерапевтические агенты. Адаптерные конъюгаты имеют применение, которое включает, без ограничения, очистительные, диагностические, аналитические, производственные и терапевтические применения.

[0304] Присущий недостаток цистеинов в последовательности адаптера обеспечивает возможность введения уникальных цистеинов для целей сайт-специфической конъюгации.

[0305] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит, по меньшей мере, один реакционноспособный остаток. Реактивные остатки применимы, например, в качестве сайтов для присоединения конъюгатов, таких как химиотерапевтические препараты. Реакционноспособным остатком может быть, например, цистеин, лизин или

другой реакционноспособный остаток. Таким образом, цистеин может быть добавлен к адаптеру на N- или C-конце или в последовательности адаптера. Цистеин может быть заменен другой аминокислотой в последовательности адаптера. Кроме того, лизин может быть добавлен к адаптеру на любом конце или в последовательности адаптера, и/или лизин может быть заменен другой аминокислотой в последовательности адаптера. В одном варианте осуществления реактивный остаток (например, цистеин, лизин и т.д.,) расположен в последовательности петли ADBD (например, Z1 и Z2 SEQ ID NOS: 22-25 или 26). В одном варианте осуществления реактивный остаток расположен между компонентами адаптера, например, в линкере, расположенном между ADBD и другим компонентом слитого белка адаптера. Реактивный остаток (например, цистеин, лизин и т.д.) также может быть расположен в последовательности адаптера. В одном варианте осуществления адаптер содержит, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три реакционноспособных остатка. В одном варианте осуществления адаптер содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два или по меньшей мере три остатка цистеина.

Vd. Изготовление адаптеров

[0306] Изготовление адаптера, пригодного для практического применения предложенных способов, может осуществляться с использованием различных стандартных методов химического синтеза, полусинтетических методов и методик рекомбинантных ДНК, известных в данной области техники. Также предложен способ получения адаптера, индивидуально или как часть мультидоменного слитого белка, в качестве растворимых агентов и белков, ассоциированных с клетками.

[0307] В нескольких вариантах осуществления общая схема изготовления адаптера включает получение эталонного белкового каркаса и идентификацию множества остатков в каркасе для модификации. В зависимости от варианта осуществления эталонный каркас может содержать структуру белка с одной или более альфа-спиральными областями или другую третичную структуру. После идентификации множество остатков может быть модифицировано, например, путем замены аминокислот. В некоторых вариантах осуществления замена является консервативной, тогда как в других вариантах осуществления производятся неконсервативные замены. В некоторых вариантах осуществления природная аминокислота (например, одна из следующих: аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутамин, глутаминовая кислота, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин или валин) заменяется на эталонный каркас в целевом положении для модификации. В некоторых вариантах осуществления модификации не

включают замену на цистеин или пролин. После внесения модификаций во все идентифицированные положения, требуемые в конкретном варианте осуществления, полученные модифицированные полипептиды (например, адаптер-кандидат) могут быть рекомбинантно экспрессированы, например, в плазмиде, бактериях, фагах или других векторах (например, для увеличения количества каждого из модифицированных полипептидов). Модифицированные полипептиды могут быть затем очищены и подвергнуты скринингу для идентификации тех модифицированных полипептидов, которые имеют специфическое связывание с конкретной представляющей интерес мишенью. В некоторых вариантах осуществления некоторые модифицированные полипептиды будут проявлять повышенную специфичность связывания в отношении представляющей интерес мишени по сравнению с эталонным каркасом, который в некоторых вариантах осуществления может демонстрировать слабое связывание или вообще не связываться с данной представляющей интерес мишенью. В дополнительных вариантах осуществления, в зависимости от представляющей интерес мишени, эталонный каркас может демонстрировать некоторое взаимодействие (например, неспецифическое взаимодействие) с представляющей интерес мишенью, в то время как некоторые модифицированные полипептиды будут демонстрировать, по меньшей мере, в около двух раз, по меньшей мере в около пять раз, по меньшей мере в около 10 раз по меньшей мере в около 20 раз, по меньшей мере в около 50 раз, или по меньшей мере в около 100 раз (или более) увеличенную специфичность связывания в отношении представляющей интерес мишени. Необязательно, эталонная последовательность и/или модифицированные полипептиды (например, адаптер) могут быть де-иммунизированы. Например, остатки или мотивы, которые являются потенциально иммуногенными, могут быть идентифицированы и модифицированы для уменьшения или элиминирования потенциальных иммунных ответов на адаптер. Дополнительные подробности, относящиеся к различным вариантам изготовления, выбора и выделения адаптера, представлены более подробно ниже.

Ve. Рекомбинантная экспрессия адаптеров

[0308] В некоторых вариантах осуществления адаптер «рекомбинантно продуцируется», (т.е.., продуцируется с использованием технологии рекомбинантных ДНК). Иллюстративные рекомбинантные способы, доступные для синтеза слитых белков адаптера, включают, без ограничения, синтез на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), конкатемеризацию, бесшовное клонирование и лигирование в обратном направлении. (RDL) (см., например, Meyer et al., Biomacromolecules 3: 357-367 (2002), Kurihara et al., Biotechnol. Lett. 27: 665-670 (2005), Haider et al., Mol. Pharm. 2: 139-150

(2005); и McMillan et al., 32: 3643-3646 (1999), содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме).

[0309] Также предложены нуклеиновые кислоты, содержащие полинуклеотидную последовательность, кодирующую адаптер. Такие полинуклеотиды необязательно дополнительно содержат один или более элементов контроля экспрессии. Например, полинуклеотид может содержать один или более промоторов или энхансеров транскрипции, сайты связывания рибосом, сигналы терминации транскрипции и сигналы полиаденилирования в качестве элементов контроля экспрессии. Полинуклеотид может быть вставлен в любой подходящий вектор, который может содержаться в любой подходящей клетке-хозяине для экспрессии.

[0310] Экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер, обычно достигается путем функционального связывания нуклеиновой кислоты, кодирующей адаптер, с промотором в векторе экспрессии. Типичные векторы экспрессии содержат терминаторы транскрипции и трансляции, последовательности инициации и промоторы, пригодные для регуляции экспрессии желаемой последовательности нуклеиновой кислоты. Способы, известные в данной области техники, могут быть использованы для обычного конструирования векторов экспрессии, содержащих последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую адаптер, вместе с соответствующими сигналами контроля транскрипции/трансляции. Эти методы включают, без ограничения, методы рекомбинантной ДНК in vitro, методы синтеза и рекомбинацию in vivo/генетическую рекомбинацию. Экспрессия полинуклеотида может быть осуществлена в любом подходящем хозяине экспрессии, известном в данной области техники, включая, без ограничения, бактериальные клетки, клетки дрожжей, клетки насекомых, клетки растений или клетки млекопитающих. В одном варианте осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая адаптер, функционально связана с подходящей последовательностью промотора, так что последовательность нуклеиновой кислоты транскрибируется и/или транслируется в адаптер у хозяина. Промоторы, пригодные для экспрессии в E.coli, включают, без ограничения, промотор T7.

[0311] В одном варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую адаптер, вводят в клетку-хозяина (например, фагмиду) для экспрессии адаптера. Вектор может оставаться эписомальным или становиться хромосомно интегрированным до тех пор, пока вставка, кодирующая терапевтический агент, может быть транскрибирована. Векторы могут быть сконструированы с помощью стандартной технологии рекомбинантных ДНК. Векторами могут быть плазмиды, фаги, космиды, фагмиды, вирусы или любые другие типы, известные в данной области техники,

которые используются для репликации и экспрессии в прокариотических или эукариотических клетках. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в такие векторы может быть включено широкое разнообразие компонентов, известных в данной области техники (таких как элементы управления экспрессией), включая широкий спектр сигналов транскрипции, таких как промоторы и другие последовательности, которые регулируют связывание РНК-полимеразы с промотором. Любой промотор, известный или продемонстрированный как эффективный в клетках, в которых будет экспрессироваться вектор, может быть использован для инициации экспрессии адаптера. Подходящие промоторы могут быть индуцибельными (например, регулируемыми) или конститутивными. Неограничивающие примеры подходящих промоторов включают область раннего промотора SV40, промотор, содержащийся в 3'-длинном концевом повторе вируса саркомы Рауса, промотор тимидинкиназы HSV-1 (вирус простого герпеса-1), регуляторные последовательности гена металлотионеина и т.д., а также следующие области контроля транскрипции животных, которые проявляют тканевую специфичность и были использованы у трансгенных животных: область контроля гена эластазы I, которая активна в ацинарных клетках поджелудочной железы; область контроля гена инсулина, которая активна в бета-клетках поджелудочной железы, область контроля вируса опухоли молочной железы мыши, которая активна в клетках яичка, молочной железы, лимфоидных клеток и тучных клеток, область контроля гена альбумина, которая активна в печени, область контроля гена альфа-фетопротеина, которая активна в печени, область контроля гена альфа-1-антитрипсина, которая активна в печени, область контроля гена бета-глобина, которая активна в эритроидных клетках, область контроля гена основного белка миелина, которая активна в клетках олигодендроцитов в мозге, область контроля гена легких цепей миозина 2, которая активна в скелетных мышцах, и область контроля генов гонадотропин-высвобождающего-гормона, которая активна в гипоталамусе. В конкретном варианте осуществления промотор представляет собой область контроля гена иммуноглобулина, которая активна в лимфоидных клетках.

[0312] В одном варианте осуществления одна или более нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер, экспрессируются под контролем конститутивного промотора или, альтернативно, регулируемой системы экспрессии. Подходящие системы регулируемой экспрессии включают, без ограничения, систему экспрессии, регулируемую тетрациклином, систему экспрессии, индуцируемую экдизоном, систему экспрессии с лактозным переключателем, систему экспрессии, индуцируемую глюкокортикоидами, систему индуцируемых температурой промоторов и металлотионеиновую металл - индуцируемую систему экспрессии. Если в системе клеток-хозяев содержится несколько

различных нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер, некоторые из нуклеиновых кислот могут экспрессироваться под контролем конститутивного промотора, тогда как другие могут экспрессироваться под контролем регулируемого промотора. Уровни экспрессии могут быть определены способами, известными в данной области техники, включая вестерн-блот анализ и нозерн-блот анализ.

[0313] Для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей адаптер, можно использовать множество векторных систем экспрессии хозяина. Векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие адаптер, или их части или фрагменты, включают плазмидные векторы, одноцепочечные и двухцепочечные фаговые векторы, а также одноцепочечные и двухцепочечные вирусные векторы РНК или ДНК. Фаговые и вирусные векторы также могут быть введены в клетки-хозяева в форме упакованного или инкапсулированного вируса с использованием известных методов заражения и трансдукции. Кроме того, вирусные векторы могут быть компетентными в отношении репликации или, альтернативно, дефектными в отношении репликации. Альтернативно, бесклеточные трансляционные системы также могут быть использованы для получения белка с использованием РНК, полученных из экспрессирующих конструкций ДНК (см., например, WO86/05807 и WO89/01036, и патент США № 5122464, каждая из которых включен в полном объеме посредством ссылки в данный документ).

[0314] Как правило, любой тип клеток или культивируемой клеточной линии может быть использован для экспрессии адаптера, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фоновая клеточная линия, используемая для создания сконструированных клеток-хозяев, представляет собой фаг, бактериальную клетку, дрожжевую клетку или клетку млекопитающего. Для экспрессии кодирующей последовательности адаптера может использоваться множество векторных систем экспрессии хозяина. Клетки млекопитающих можно использовать в качестве систем клеток-хозяев, трансфицированных рекомбинантными плазмидными ДНК или векторами экспрессии космидной ДНК, содержащими кодирующую последовательность представляющей интерес мишени и кодирующей последовательности адаптера.

[0315] Клетки могут быть первичными изолятами организмов (включая человека), культурами или клеточными линиями трансформированной или трансгенной природы. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой Т- клетку человека В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин получена от пациента-человека.

[0316] Пригодные клетки-хозяева включают, без ограничения, микроорганизмы,

такие как бактерии (например, E. coli и B. subtilis), трансформированные рекомбинантной ДНК бактериофага, векторы экспрессии плазмидной ДНК или космидной ДНК, содержащие последовательности, кодирующие адаптер; дрожжи (например, Saccharomyces, Pichia), трансформированные рекомбинантными дрожжевыми векторами экспрессии, содержащими последовательности, кодирующие адаптер; системы клеток насекомых, инфицированные рекомбинантными векторами экспрессии вирусов (например, Baculovirus), содержащие кодирующие последовательности адаптера; системы растительных клеток, инфицированные рекомбинантными векторами экспрессии вирусов (например, вирус мозаики цветной капусты, CaMV; вирус табачной мозаики, TMV) или трансформированные рекомбинантными плазмидными векторами экспрессии (например, Ti-плазмида), содержащими кодирующие последовательности адаптера. В конкретных вариантах осуществления системы клеток млекопитающих используются для получения адаптера. В клеточных системах млекопитающих обычно используются рекомбинантные экспрессионные конструкции, содержащие промоторы, полученные из генома клеток млекопитающих (например, металлотионеиновый промотор) или из вирусов млекопитающих (например, поздний промотор аденовируса; промотор вируса коровьей оспы 7,5K).

[0317] Прокариоты, пригодные в качестве клеток-хозяев при изготовлении адаптера, включают грамотрицательные или грамположительные организмы, такие как, E. coli и B. subtilis. Векторы экспрессии для использования в прокариотических клетках-хозяевах обычно содержат один или более фенотипически селектируемых маркерных генов (например, гены, кодирующие белки, обеспечивающие устойчивость к антибиотикам или обеспечивающие автотрофную потребность). Примеры пригодных прокариотических экспрессирующих векторов-хозяев включают серии векторов pKK223-3 (Pharmacia, Uppsala, Sweden), pGEMl (Promega, Wis., USA), pET (Novagen, Wis., USA) и pRSET (Invitrogen, Calif., USA) (см., например, Studier, J. Mol. Biol. 219: 37 (1991) и Schoepfer, Gene 124: 83 (1993)). Типичные промоторные последовательности, часто используемые в векторах экспрессии прокариотических клеток-хозяев, включают T7, (Rosenberg et al., Gene 56: 125-135 (1987)), промотор бета-лактамазы (пенициллиназа), промоторную систему лактозы (Chang et al., Nature 275: 615 (1978)) и Goeddel et al., Nature 281: 544 (1979)), промоторную система триптофана (trp) (Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8: 4057, (1980)) и промотор tac (Sambrook et al., 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.).

[0318] В одном варианте осуществления используют системы эукариотических клеток-хозяев, включая дрожжевые клетки, трансформированные рекомбинантными

дрожжевыми векторами экспрессии, содержащими кодирующую последовательность адаптера, такими как системы экспрессии, описанные в заявке США. No. 60/344169 и WO03/056914 (способы получения человекоподобного гликопротеина в эукариотической клетке-хозяине, отличной от клетки человека) (содержание каждого из которых включено в качестве ссылки в полном объеме). Иллюстративные дрожжи, которые можно использовать для получения композиций по изобретению, такие как DBD, включают дрожжи из рода Saccharomyces, Pichia, Actinomycetes и Kluyveromyces. Дрожжевые векторы обычно содержат точку начала репликации последовательности из 2mu дрожжевой плазмиды, автономно реплицирующуюся последовательность (ARS), область промотора, последовательности для полиаденилирования, последовательности для терминации транскрипции и селектируемый маркерный ген. Примеры промоторных последовательностей в дрожжевых конструкциях экспрессии включают промоторы из металлотионеина, 3-фосфоглицераткиназы (Hitzeman, J. Biol. Chem. 255: 2073 (1980)) и других гликолитических ферментов, таких как енолаза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. гексокиназа, пируватдекарбоксилаза, фосфофруктокиназа, глюкозо-6-фосфат-изомераза, 3-фосфоглицерат мутаза, пируваткиназа, триозофосфат-изомераза, фосфоглюкозо-изомераза и глюкокиназа. Дополнительные подходящие векторы и промоторы для использования в экспрессии дрожжей, а также протоколы трансформации дрожжей известны в данной области техники. См., например, Fleer, Gene 107: 285-195 (1991) и Hinnen, PNAS 75: 1929 (1978).

[0319] Системы культивирования на основе клеток насекомых и растений также пригодны для получения композиций по изобретению. Такие системы клеток-хозяев включают, например, системы клеток насекомых, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантных вирусов (например, бакуловируса), содержащие кодирующую последовательность DBD; системы растительных клеток, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантного вируса (например, вирусом мозаики цветной капусты, CaMV; вирусом табачной мозаики, TMV) или трансформированные векторами экспрессии рекомбинантной плазмиды (например, Ti-плазмидой), содержащей кодирующую последовательность DBD, включая, без ограничения, системы экспрессии, раскрытые в пат. США № 6815184; публ. заявок на патенты США № 60/365,769 и 60/368,047, и WO2004/057002, WO2004/024927, и WO2003/078614, содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме.

[0320] В дополнительном варианте осуществления могут использоваться системы клеток-хозяев, включая системы клеток животных, инфицированные векторами экспрессии рекомбинантных вирусов. (например, аденовирусы, ретровирусы,

аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса, лентивирусы), включая клеточные линии, сконструированные так, чтобы они содержали несколько копий ДНК, кодирующей адаптер, либо стабильно амплифицируемой (CHO/dhfr), либо нестабильно амплифицируемой в двухминутных хромосомах (например, мышиные клеточные линии). В одном варианте осуществления вектор, содержащий полинуклеотид(ы), кодирующий адаптер, является полицистронным. Иллюстративные клетки млекопитающих, пригодные для получения этих композиций, включают клетки 293 (например, 293T и 293F), клетки CHO, клетки BHK, клетки NS0, клетки SP2/0, клетки миеломы YO, клетки миеломы мыши P3X63, клетки PER, клетки PER.C6 (Crucell, Нидерланды) VERY, клетки Hela, клетки COS, клетки MDCK, клетки 3T3, клетки W138, клетки BT483, клетки Hs578T, клетки HTB2, клетки BT20, клетки T47D, клетки CRL7O30, клетки HsS78Bst, клетки гибридомы и другие клетки млекопитающих. Дополнительные иллюстративные клетки-хозяева млекопитающих, которые применимы при практическом применении изобретения, включают, без ограничения, Т-клетки. Некоторые примеры систем экспрессии и методов выбора описаны в следующих ссылках и ссылках, приведенных в них: Borth et al., Biotechnol. Bioen. 71(4): 266-73 (2000), в Werner et al., Arzneimittelforschung/Drug Res. 48(8): 870-80 (1998), Andersen et al., Curr. Op. Biotechnol. 13: 117-123 (2002), Chadd et al., Curr. Op. Biotechnol. 12: 188-194 (2001) и Giddings, Curr. Op. Biotechnol. 12: 450-454 (2001). Дополнительные примеры систем экспрессии и методов отбора описаны в Logan et al., PNAS 81: 355-359 (1984), Birtner et al. Methods Enzymol. 153: 51-544 (1987)). Последовательности контроля транскрипции и трансляции для векторов экспрессии клеток-хозяев млекопитающих часто происходят из вирусных геномов. Обычно используемые промоторные последовательности и энхансерные последовательности в векторах экспрессии млекопитающих включают последовательности, полученные из вируса полиомы, аденовируса 2, вируса симана 40 (SV40) и цитомегаловируса человека (CMV). Иллюстративные коммерчески доступные векторы экспрессии для использования в клетках-хозяевах млекопитающих включают pCEP4 (Invitrogen) и pcDNA3 (Invitrogen).

[0321] Физические способы введения нуклеиновой кислоты в клетку-хозяина (например, клетку-хозяина млекопитающего) включают осаждение фосфатом кальция, липофекцию, бомбардировку частицами, микроинъекцию, электропорацию и другие способы, известные в данной области техники. Способы получения клеток, содержащих векторы и/или экзогенные нуклеиновые кислоты, хорошо известны в данной области техники. См., например, Sambrook et al. (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York).

[0322] К биологическим способам введения представляющего интерес

полинуклеотида в клетку-хозяин относится использование векторов ДНК и РНК. Вирусные векторы и особенно ретровирусные векторы стали наиболее широко используемым способом внедрения генов в клетки млекопитающих (например, клетки человека). Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивирусов, поксвирусов, вируса простого герпеса I, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов и других вирусных векторов, известных в данной области техники. См., например, патент США № 5350674 и 5585362, содержание каждого из которых включено в данный документ в качестве ссылки в полном объеме.

[0323] Способы введения представляющих интерес полинуклеотидов ДНК и РНК в клетку-хозяина включают электропорацию клеток, при которой к клеткам применяют электрическое поле, чтобы увеличить проницаемость клеточной мембраны, позволяя химическим веществам, лекарственным средствам или полинуклеотидам вводиться в клетку. Адаптер, кодирующий конструкции ДНК или РНК, может быть введен в клетки млекопитающих или прокариотические клетки с помощью электропорации.

[0324] В предпочтительном варианте электропорация клеток приводит к экспрессии CAR на поверхности Т-клеток, NK-клеток, NKT-клеток. Такая экспрессия может быть временной или стабильной в течение жизни клетки. Электропорацию можно проводить способами, известными в данной области техники, включая системы трансфекции MaxCyte GT® и STX® (MaxCyte, Гейтерсберг, штат Мэриленд, США).

[0325] К химическим способам введения полинуклеотида в клетку-хозяина относятся системы коллоидной дисперсии, такие как макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микросферы, гранулы, и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Примером коллоидной системы, используемой в качестве средства доставки in vitro и in vivo, является липосома (например, искусственная мембранная везикула). В случае использования невирусной системы доставки примером средства доставки является липосома. Предусмотрено использование липидных составов для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (in vitro, ex vivo или in vivo). В другом аспекте нуклеиновая кислота может быть связана с липидом. Нуклеиновая кислота, связанная с липидом, может быть инкапсулирована в водном внутреннем пространстве липосомы, рассеяна по липидному бислою липосомы, присоединена к липосоме посредством линкерной молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, заключена в липосоме, связана в комплекс с липосомой, диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, может содержаться в виде суспензии в липиде, содержатся или

быть связана в комплекс с мицеллой или любым другим образом связана с липидом. Композиции, связанные с липидом, липидом/ДНК или липидом/вектором экспрессии, не ограничиваются какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в бислойной структуре, такой как мицеллы, или иметь «разрушенную» структуру. Также они могут быть просто рассеяны в растворе, предположительно образуя агрегаты, не имеющие одинаковых размера или формы. Липиды представляют собой жиры, которые могут быть природными или синтетическими липидами. Например, липиды включают в себя жировые капли, которые встречаются естественным образом в цитоплазме, и также класс соединений, которые содержат длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты, амины, аминоспирты и альдегиды.

[0326] Подходящие для использования липиды можно получить из коммерческих источников. Например, димиристоилфосфатидилхолин («DMPC») можно получить от компании Sigma, Сент-Луис, штат Миссури; дицетилфосфат («DCP») можно получить от компании K & K Laboratories (Плейнвью, штат Нью-Йорк); холестерин («Choi») можно получить от компании Calbiochem-Behring; димиристоилфосфатидилглицерин («DMPG») и другие липиды можно получить от компании Avanti Polar Lipids, Inc. (Бирмингем, штат Алабама). Исходные растворы липидов в хлороформе или хлороформе/метаноле можно хранить при температуре около -20 °C. Хлороформ может использоваться в качестве единственного растворителя, так как он более легко испаряется, чем метанол. «Липосома» представляет собой общий термин, охватывающий различные однослойные и многослойные липидные носители, получаемые посредством образования заключенных липидных бислоев или агрегатов. Липосомы можно охарактеризовать, как содержащие везикулярные структуры с фосфолипидной бислойной мембраной и внутренней водной средой. Многослойные липосомы содержат много липидных слоев, разделенных водной средой. Они образуются спонтанно, когда фосфолипиды суспендируют в избытке водного раствора. Липидные компоненты подвергаются самоперестройке до образования замкнутых структур и захватывают воду и растворенные вещества между липидными бислоями (Ghosh et al., Glycobiology 5: 505-510 (1991)). Однако также охватываются композиции, которые имеют структуры в растворе, отличные от нормальной везикулярной структуры. Например, липиды могут принимать мицеллярную структуру или существовать только в виде неоднородных агрегатов липидных молекул. Также предусмотрены комплексы липофектамин-нуклеиновая кислота.

[0327] Независимо от способа, используемого для введения экзогенных

нуклеиновых кислот в клетку-хозяина, или наличия рекомбинантной последовательности нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине обычно можно подтвердить с помощью различных анализов, известных в данной области. Такие анализы включают, например, «молекулярно-биологические» анализы, известные в данной области техники, такие как Саузерн и нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР и ПЦР; «биохимические» анализы, такие как обнаружение присутствия или отсутствия конкретного пептида, например, с помощью иммунологических средств (ИФА и вестерн-блоттинг) или с помощью описанных в данном документе анализов для идентификации агентов, попадающих в объем изобретения.

[0328] Репортерные гены используются для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. В целом, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует или не экспрессируется в реципиентном организме, ткани или клетке, и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется каким-либо легко определяемым свойством, например, ферментной активностью. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в реципиентные клетки. Неограничивающий перечень подходящих репортерных генов может включать гены, кодирующие люциферазу, бета-галактозидазу, хлорамфеникол-ацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка (например, Ui-Tei et al., FEBS Lett. 479: 79-82 (2000)). Подходящие системы экспрессии известны в данной области техники и могут быть получены, используя известные методики, или приобретены на коммерческой основе. В целом, конструкция с минимальным 5' фланкирующим участком, демонстрирующая самый высокий уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируется как промотор. Такие промоторные участки могут обычно быть связаны с репортерным геном и использоваться для оценки способности веществ модулировать активированную промотором транскрипцию.

[0329] Ряд систем селекции можно использовать в системах экспрессии вектора-хозяина млекопитающего, включая, без ограничения, тимидинкиназу вируса простого герпеса, генов гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и аденинфосфорибозилтрансферазы (Lowy et al., Cell 22: 817 (1980)), которые могут быть использованы в клетках tk^-, $hgprt^-$ или $aprt^-$, соответственно. Кроме того, устойчивость к антиметаболитам может быть использована в качестве основы для отбора систем например, dhfr, gpt, neo, hygro, trpB, hisD, ODC (орнитин декарбоксилаза) и глутамин-синтаза.

Vf. Очистка адаптера

[0330] Сразу после получения адаптер методом рекомбинантной экспрессии, его можно очистить любым способом, известным в данной области техники, для очистки рекомбинантного белка например, хроматографией (например, ионный обмен, в частности, по аффинности и колоночная хроматография с распределением по размерам), центрифугированием, дифференциальной растворимостью или любой другой стандартной методикой очистки белков. В дополнительных вариантах осуществления адаптер необязательно слит с гетерологичными полипептидными последовательностями, описанными в данном документе или известными в данной области техники для облегчения очистки. Более конкретно, предполагается, что лиганды (например, антитела и другие аффинные матрицы) для аффинных колонок адаптера для аффинной очистки и что, необязательно, адаптер или другие компоненты гибридной композиции адаптера, которые связаны этими лигандами, удаляют из композиции до окончательной подготовки адаптера с использованием методов, известных в данной области техники.

Vg. Химический синтез адаптеров

[0331] В дополнение к рекомбинантным способам, изготовление адаптера также может быть осуществлено с использованием органического химического синтеза желаемого полипептида с использованием различных жидких и твердофазных химических процессов, известных в данной области техники. Различные автоматические синтезаторы являются коммерчески доступными и могут использоваться в соответствии с известными протоколами. См., например, Tam et al., J. Am. Chem. Soc. 105: 6442 (1983); Merrifield, Science 232: 341-347 (1986); Barany and Merrifield, The Peptides, Gross and Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1- 284; Barany et al., Int. J. Pep. Protein Res. 30: 705-739 (1987); Kelley et al. in Genetic Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K., ed. Plenum Press, NY. 1990, vol. 12, pp. 1-19; Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, 1989. Одним из преимуществ данных методологий является то, что они допускают включение не встречающихся в природе аминокислотных остатков в последовательность адаптера.

[0332] Адаптеры, которые используются в способах по данному изобретению, могут быть модифицированы во время или после синтеза или трансляции, например, путем гликозилирования, ацетилирования, бензилирования, фосфорилирования, амидирования, пэгилирования, формилирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связи с молекулой антитела, гидроксилирования, йодирования, метилирования, миристоилирования, окисления, пегилирования, протеолитической обработки, фосфорилирования, пренилирования, рацемизации, селеноилирования, сульфатирования,

убиквитинирования и т.д. (см., например, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties, 2d Ed. (W.H. Freeman and Co., N.Y., 1992); Postranslational Covalent Modification of Proteins, Johnson, ed. (Academic Press, New York, 1983), pp. 1-12; Seifter, Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990); Rattan, Ann. NY Acad. Sci. 663: 48-62 (1992).) В конкретных вариантах осуществления пептиды являются ацетилированными на N-конце и/или амидированными на С-конце.

[0333] Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена известными способами, включая, без ограничения, ацетилирование, формилирование и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

VI. Химерные антигенные рецепторы

[0334] Как предусмотрено в данном документе, химерные антигенные рецепторы (CAR) представляют собой мультидоменные белки, которые содержат внеклеточный домен, содержащий ADBD, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. Такие CAR могут быть экспрессированы на поверхности клеток (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI) и использованы в комбинации с адаптерами (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), например, для уничтожения клетки-мишени. В нескольких вариантах осуществления ADBD состоит, по меньшей мере, частично из полипептида, связывающего мишень, как описано в данном документе. В нескольких вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен выбирают из группы: дзета-домен CD3 человека, домена 41BB, домена CD28 и любой их комбинации. В зависимости от варианта осуществления костимулирующая сигнальная область содержит внутриклеточный домен костимулирующей молекулы, выбранной из группы: CD27, CD28, 4lBB, OX40, CD30, CD40, PD1, антигена, связанного с функцией лимфоцитов-1 (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, лиганд, который специфически связывается с CD83, и любой их комбинации. В нескольких вариантах осуществления CAR содержит слитый белок, который содержит дополнительный полипептид, связывающийся с мишенью. Также предложены выделенные последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие CAR, которые содержат полипептиды, связывающиеся с мишенью, как часть (или все) области-мишени.

[0335] В некоторых вариантах осуществления ADBD CAR содержит, по меньшей мере, один связывающий домен альтернативного каркаса (например, домен D или аффитело), предназначенный для придания специфичности связывания связанному с мембраной CAR. Рецептор, содержащий связывающий домен альтернативного каркаса, может экспрессироваться любым типом клеток.

[0336] В одном варианте осуществления CAR состоит из следующих элементов: внеклеточный домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен, где цитоплазматический домен содержит сигнальный домен. В другом варианте осуществления CAR состоит из внеклеточного домена и трансмембранного домена. В дополнительном варианте осуществления CAR состоит из внеклеточного домена, состоящего из одного или более ADBD с одинаковой или различной специфичностью. В одном варианте осуществления внутриклеточный домен (например, цитоплазматический домен) CAR содержит внутриклеточный домен дзета-цепи CD3. В другом варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR состоит из части внутриклеточного домена дзета-цепи CD3. В дополнительном варианте осуществления внутриклеточный домен CAR содержит внутриклеточный домен дзета-цепи CD3 и костимулирующую сигнальную область. Костимулирующая сигнальная область относится к части CAR, содержащей весь внутриклеточный домен костимулирующей молекулы или его часть. Костимулирующие молекулы и части этих молекул, которые способны придавать костимулирующие свойства CAR, известны в данной области техники и могут регулярно включаться в CAR. Кроме того, укорочения или мутации в этих внутриклеточных сигнальных и костимулирующих доменах могут быть включены для дополнительного усиления или уменьшения сигналинга рецепторов. В предпочтительных вариантах осуществления Т-клетка является генетически модифицированной для стабильной экспрессии CAR. В таких вариантах осуществления цитоплазматический домен CAR может быть спроектирован так, чтобы он сам содержал сигнальный домен CD28 и/или 41BB или был объединен с любым другим желаемым цитоплазматическим доменом(ами), применимым в контексте изобретения. В одном варианте осуществления цитоплазматический домен CAR может быть сконструирован так, чтобы дополнительно содержать сигнальный домен CD3-дзета. В одном варианте осуществления CAR содержит внеклеточный домен, линкер внеклеточного белка с трансмембранным доменом, который проходит через клеточную мембрану (например, найденную в Т-клетках или NK-клетках), и цитоплазматический домен, необязательно содержащий несколько сигнальных модулей. В нескольких вариантах осуществления CAR также может содержать эпитопную метку. В некоторых вариантах осуществления цитоплазматический домен CAR может содержать, без ограничения, сигнальные модули CD3-дзета, 41BB и CD28 и их комбинации.

VIa. Внеклеточный домен связывания антигенной детерминанты CAR

[0337] CAR, предложенные в данном документе, содержат один или более доменов связывания антигенной детерминанты (ADBD). ADBD CAR может быть любым

ADBD, описанным в данном документе (например, как описано в Разделе III и Разделе XI). Иллюстративный ADBD содержит полипептид, например, молекулу антитела (которая включает антитело, и его антигенсвязывающие фрагменты, например, иммуноглобулин, однодоменное антитело (sdAb) и scFv) или каркас, не являющийся антителом (например, домен D или аффитело).

[0338] В зависимости от желаемого(ых) антигена(ов), на который может быть нацелен, внеклеточный домен CAR может быть сконструирован так, чтобы включать один или более доменов связывания антигенной детерминанты (ADBD), которые специфически связывают желаемый антиген-мишень(и). Например, в одном варианте осуществления CAR спроектирован для нацеливания на CD19, а CD19-связывающий ADBD включен во внеклеточный домен CAR. Альтернативно, внеклеточный домен CAR может содержать более одного ADBD, тем самым придавая CAR специфичность или мультивалентность.

[0339] Выбор ADBD во внеклеточном домене CAR зависит от идентичности клетки или клеток-мишеней. Например, внеклеточный домен CAR может быть сконструирован так, чтобы специфически связываться с белками клеточной поверхности, такими как рецептор, в той же клетке или другой клетке. В других вариантах осуществления внеклеточный домен CAR сконструирован так, чтобы специфически связываться с растворимой молекулой, такой как иммуноглобулин. В других вариантах осуществления представляющие интерес мишени, связанные с помощью CAR, включают мишени, связанные с вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, заболеваниями и расстройствами иммунной системы (например, аутоиммунным заболеванием).

[0340] В других вариантах осуществления внеклеточный домен CAR содержит один или более ADBD, которые связывают лиганд, который действует как маркер клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с раком. В некоторых вариантах осуществления ADBD нацеливают и связывают опухолевый или раковый антиген (например, TAA, TSA, CAA, CSA или другой опухолевый антиген, описанный в данном документе или иным образом известный в данной области техники). Соответственно, в данном документе предложены способы создания CAR, их применение при создании химерных клеток, таких как человеческие Т-клетки и природные клетки-киллеры, и использование этих химерных Т- и NK-клеток в адоптивной иммунотерапии.

[0341] Выбор ADBD может зависеть от типа и количества лигандов или рецепторов, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, ADBD может быть выбран для распознавания лиганда или рецептора, который действует как маркер клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с конкретным болезненным

состоянием. Примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут действовать как лиганды или рецепторы, включают маркер клеточной поверхности, связанный с конкретным болезненным состоянием, например, создатели клеточной поверхности для вирусных заболеваний, бактериальных заболеваний, паразитарных инфекций, аутоиммунных заболеваний и расстройств, связанных с нежелательной пролиферацией клеток, например, раком, такой как рак, описанный в данном документе.

[0342] Представляющая интерес мишень, специфически связанная ADBD CAR, может представлять собой любую молекулу, для которой желательно связать CAR или адаптер, например, любая из AD, описанных в Разделе IIa и Разделе XI.

[0343] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с мишенью, указанной в Таблице 4. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит 1, 2, 3, 4, 5, 1-5, 1-10 или более 10 последовательностей домена D, приведенных в Таблица 3 (например, SEQ ID NO: 44-1078 или 1079). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит 1, 2, 3, 4, 5, 1-5, 1-10 или более 10 различных последовательностей домена D, приведенных в таблице 3.

[0344] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с BCMA (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339.

[0345] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CS1 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1138). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795.

[0346] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с HER2 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 42). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840.

[0347] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD123 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773.

[0348] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с AFP (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 14 или 15). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с p26 AFP (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120,

1121, 1122 или 1123). В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984.

[0349] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD137 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 1081). В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 985-990 и 991.

[0350] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD47. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 992-995 и 996.

[0351] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CTLA4. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD SEQ ID NO: 997.

[0352] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с DR5. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 998-1006, 1070-1072 и 1073.

[0353] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с KIR. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1007, 1008 и 1009.

[0354] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с PDL1. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079.

[0355] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с TIM3. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD SEQ ID NO: 1017.

[0356] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с PD1. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1018, 1019 и 1020.

[0357] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD137. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 985-990 и 991.

[0358] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD19 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD20 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 6-9 или 10). В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID

NO: 1030-1058 и 1059.

[0359] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD22 (например, полипептидом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 41). В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069.

[0360] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывает внутриклеточный белок. В дополнительных вариантах осуществления ADBD содержит последовательность DD, которая связывает внутриклеточный белок, выбранный из группы: эластина, Tyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 и GRB2.

[0361] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с внеклеточным доменом (ECD) CD45 человека (например, остатки 29-766 SEQ ID NO: 1106).

[0362] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD26 (например, остатки 29-766 SEQ ID NO: 1113).

[0363] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD30 (например, остатки 19-379 SEQ ID NO: 1114).

[0364] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD33 (например, остатки 18-259 SEQ ID NO: 1115).

[0365] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывается с CD38 (например, остатки 43-300 SEQ ID NO: 1116).

[0366] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывает опухолевый антиген или раковый антиген, который содержит один или более антигенных эпитопов рака, иммунологически распознаваемых инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL), полученными из рака или опухоли млекопитающего.

[0367] В некоторых вариантах осуществления ADBD связывает AD, экспрессируемую на поверхности иммунной эффекторной клетки.

[0368] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени), которая присутствует в природном белке или другой молекуле. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с AD, которая является эндогенной для человека.

[0369] В некоторых вариантах осуществления CAR, предложенный в данном документе, содержит ADBD (например, фрагмент антитела или ASBD), который связывается с презентированным ГКГС пептидом. Обычно пептиды, полученные из эндогенных белков, заполняют карман молекул класса I главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и распознаются рецепторами Т-клеток (TCR) на CD8+ Т-

лимфоцитах. Комплексы ГКГС класса I конститутивно экспрессируются всеми ядросодержащими клетками. При раке комплексы вирус-специфический и/или опухолеспецифический пептид/ГКГС представляют собой уникальный для иммунотерапии класс мишеней на клеточной поверхности. Были описаны TCR-подобные антитела, нацеленные на пептиды, полученные из вирусных или опухолевых антигенных детерминант в контексте антигена лейкоцитов человека (HLA)-A1 или HLA-A2 (см., например, Sastry et al., J. Virol. 85(5): 1935-1942 (2011); Sergeeva et al., Blood 117(16): 4262-4272 (2011); Verma et al., J. Immunol. 184(4): 2156-2165(2010); Willemsen et al., Gene Ther. 8(21): 1601-1608 (2001); Dao et al., Sci. Transl. Med. 5(176): 176ra33 (2013); Tassev et al., Cancer Gene Ther. 19(2): 84-100 (2012)). Например, TCR-подобное антитело может быть идентифицировано по скринингу библиотеки, такой как библиотека, отображаемая фагом scFv человека. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложен CAR, который содержит ADBD, который связывается с ГКГС-презентированном пептидом молекулы, выбранной из любого опухолевого антигена, описанного выше, который экспрессируется внутриклеточно, например, p53, BCR-Ab1, Ras, K-ras, NY-ESO-1 и c-met.

[0370] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD, который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD, который представляет собой scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD, который представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD, который представляет собой домен D. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит рецептор Т-клетки или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0371] В данном документе также предложен CAR, причем CAR содержит множество ADBD. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество одинаковых ADBD. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество разных ADBD. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество ADBD, которые связывают одну и ту же антигенную детерминанту. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество ADBD, причем домены связывания связываются с различными AD. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество ADBD, причем домены связывания связываются с разными AD на одной и той же клетке. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество ADBD, причем домены связывания связываются с различными AD на различных клетках.

[0372] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество, например, 2, 3, 4, 5 или более 5 ADBD (например, доменов D, аффител или scFv), причем

каждый ADBD способен связываться с антигеном-мишенью. В одном варианте осуществления два или более ADBD CAR могут связываться с различными AD. В дополнительном варианте осуществления два или более ADBD CAR могут связываться с одним и тем же антигеном, например, одним и тем же или разными эпитопами на одном и том же антигене. В одном варианте осуществления множество ADBD CAR связаны друг с другом, например, С-конец первого ADBD связан с N-концом второго ADBD. В варианте осуществления С-конец первого ADBD связан с N-концом второго ADBD посредством ковалентной связи, например, пептидной связи.

[0373] В некоторых вариантах осуществления область линкера или шарнира содержится между одним или более ADBD, например, область линкера или шарнира расположена между С-концом первого ADBD и N-концом второго ADBD. Например, антигенсвязывающий член, содержащий два ADBD (например, $ADBD_1$ и $ADBD_2$) может быть организован в следующей конфигурации: [ADBD $_1$]-[линкер/шарнир]-[$ADBD_2$]. Дополнительные ADBD могут быть добавлены аналогичным образом, необязательно с областями линкера или шарнира, расположенными между С-концом ADBD и N-концом следующего ADBD. Области линкера или шарнира, пригодные для использования при связывании множества антигенсвязывающих членов, являются гибкими, нерасщепляемыми и обеспечивают почти свободное движение каждого ADBD, независимого от других ADBD, чтобы стимулировать связывание с несколькими AD-мишенями одновременно. Может быть использована любая область гибкого линкера или шарнира, известная в данной области техники. Примеры линкеров включают пептидные линкеры, содержащие остатки глицина и серина, например, (GGGGS)n, где n является положительным целым числом, равным или большим, чем 1, например, n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (SEQ ID NO: 43).

VIb. Внеклеточный спейсерный домен

[0374] В некоторых вариантах осуществления CAR содержат внеклеточный спейсерный домен. Используемый в данном документе термин «внеклеточный спейсерный домен» или «ESD» относится к полипептидной последовательности CAR, расположенной между ADBD и трансмембранным доменом. В варианте осуществления внеклеточный спейсерный домен обеспечивает достаточное расстояние от внешней поверхности клетки и ADBD, а также гибкость, чтобы минимизировать стерическое затруднение между клеткой и ADBD.

[0375] В конкретных вариантах осуществления внеклеточный спейсерный домен является достаточно коротким или гибким, чтобы он не мешал взаимодействию клетки, которая содержит CAR, с клеткой, несущей AD, например, клеткой-мишенью. В одном

варианте осуществления внеклеточный спейсерный домен имеет длину от 2 до 20, от 5 до 15, от 7 до 12 или от 8 до 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления домен ESD содержит по меньшей мере 50, 20 или 10 остатков. В некоторых вариантах осуществления ESD имеет длину от 10 до 300, от 10 до 250 или от 10 до 200 остатков.

[0376] В некоторых вариантах осуществления расстояние, на которое ESD простирается от клетки, достаточно мало, чтобы шарнир не препятствовал зацеплению ADBD CAR с поверхностью клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления ESD простирается менее чем на 20, 15 или 10 нанометров от поверхности цитотоксической клетки. Таким образом, на пригодность для ESD может влиять как линейная длина, количество аминокислотных остатков, так и гибкость ESD. В качестве примера, ESD IgG4 может иметь длину до 200 аминокислот, но расстояние, на которое он простирается от поверхности цитотоксической клетки, меньше из-за сворачивания Ig-домена. CD8 альфа ESD, который составляет ~ 43 аминокислоты при длине ~ 8 нм. Напротив, ESD IgG4 C2 & C3 имеет длину ~ 200 аминокислот, но имеет расстояние от поверхности цитотоксических клеток, которое сопоставимо с таковым у CD8 альфа ESD. Не желая быть связанными теорией, сходство в размере зависит от гибкости.

[0377] В некоторых вариантах осуществления внеклеточные спейсерные домены включают, без ограничения, Fc-фрагменты антител или их фрагменты или производные, шарнирные области антител или фрагменты или их производные, CH2-области антител, CH3-области антител, искусственные спейсерные последовательности или их комбинации. Дополнительные примеры внеклеточных спейсерных доменов включают, без ограничения, шарнир CD8a и искусственные спейсеры, сделанные из полипептидов, которые могут быть такими маленькими, как, например, домены Gly3 или CH1 и CH3 IgG (такие как IgG4 человека). В некоторых вариантах осуществления внеклеточный спейсерный домен представляет собой любую одну или более из (i) шарнирной области, CH2 и CH3-областей IgG4, (ii) шарнирной области IgG4, (iii) шарнирной области и области CH2 IgG4, (iv) шарнирной области CD8a, (v) шарнирной области, областей CH2 и CH3 IgG1, (vi) шарнирная область IgG1 или (vi) шарнирной области и области CH2 IgG1. Другие внеклеточные спейсерные домены будут очевидны для специалистов в данной области техники и могут использоваться в связи с альтернативными вариантами осуществления, предложенными в данном документе.

[0378] В некоторых вариантах осуществления ESD представляет собой встречающуюся в природе последовательность. В некоторых вариантах осуществления ESD CAR соответствует ESD из белка человека, его фрагмента или короткого олиго- или полипептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления ESD CAR соответствует

ESD (шарнир) Ig человека (иммуноглобулина) или его фрагменту. В одном варианте осуществления ESD включает (например, состоит из) аминокислотную последовательность ESD IgG4. В одном варианте осуществления, например, шарнир содержит (например, состоит из) аминокислотную последовательность шарнира IgD. В некоторых вариантах осуществления шарнир может представлять собой шарнир CD8 человека или его фрагмент. В одном варианте осуществления, например, шарнир содержит (например, состоит из) аминокислотную последовательность шарнира CD8.

[0379] В некоторых вариантах осуществления ESD представляет собой искусственную последовательность. В одном варианте осуществления ESD представляет собой короткий олигопептидный линкер, содержащий глицин-сериновый дублет.

[0380] В некоторых вариантах осуществления CAR не содержат внеклеточный спейсерный домен.

VIc. Трансмембранный домен

[0381] Используемый в данном документе термин «трансмембранный домен» (TMD) относится к области белка, экспрессируемой на клеточной поверхности, такой как CAR, который охватывает плазматическую мембрану. В некоторых вариантах осуществления TMD связывает внеклеточную последовательность, например, внеклеточный ADBD, и внутриклеточную последовательность, такую как внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен CAR является трансмембранной областью трансмембранного белка (например, трансмембранного белка типа I), искусственной гидрофобной последовательности или их комбинации. Другие трансмембранные домены будут очевидны для специалистов в данной области техники и могут использоваться в связи с альтернативными вариантами осуществления изобретения.

[0382] CAR может быть сконструирован так, чтобы он содержал трансмембранный домен, который слит с внеклеточным доменом рецептора. Как описано выше, слияние внеклеточных и трансмембранных доменов может осуществляться с линкером или без него. В одном варианте осуществления используется трансмембранный домен, который естественным образом связан с одним из доменов в CAR. В конкретном варианте осуществления трансмембранный домен в CAR представляет собой трансмембранный домен CD8. В некоторых случаях трансмембранный домен CAR содержит шарнирный домен CD8. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен выбирают или модифицируют путем замены аминокислот для стимуляции или ингибирования ассоциации с другими белками поверхностной мембраны.

[0383] Трансмембранный домен может быть получен либо из природного, либо

из синтетического источника. Если источник является природным, то домен может быть образован из любого связанного с мембраной или трансмембранного белка. Трансмембранные области, которые могут использоваться в данных целях, могут быть получены из (т.е., содержат по меньшей мере трансмембранную область(и)) члена, выбранного из группы: альфа, бета или дзета цепи Т-клеточного рецептора; CD28, CD3 эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен происходит из трансмембранной области(ей) NKR. В дополнительных вариантах осуществления трансмембранный домен происходит из трансмембранной области молекулы, выбранной из группы, состоящей из KIRDS2, OX40, TNFR2, LFA1 (CD11a, CD18), ICOS, 41BB, GITR, LTBR, BAFFR, HVEM, NKp80 (KLRF1), IL2R бета, IL2R гамма, IL7R α, ITGA1, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGB7, VLA1, VLA6, IA4, ITGAX, CD11c, ITGB1 CD27, CD29, ITGB2, CD2, CD11a, CD11b, CD11d, CD18, CD19, CD40, CD49a, CD49d, CD49f, CD84, CD96, CD100, CD103, CD160, CD162, CD226, CD229, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAM (SLAMF1), SLAMF4, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAMF7, SLAMF8, SELPLG и PAG/Cbp. Альтернативно, трансмембранный домен может быть синтетическим и предпочтительно преимущественно содержит гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В дополнительных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит триплет FWV (фенилаланин, триптофан и валин) на каждом конце трансмембранного домена.

[0384] Иллюстративные домены NKR, например, трансмембранные, шарнирные или стволовые, или внутриклеточные (например, цитоплазматические) домены (идентифицированные по NKR, из которого происходит этот домен) Killer-рецепторы иммуноглобулина KIR2DL1 (KIR) включая KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1, KIR2DP1, NCRs:, NKp30, NKp44, NKp46, SLAM; рецепторы SLAM, CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME, CD2F-10, SLAMF6, SLAMF7; Fc-связывающие рецепторы CD16, FcgRIII, CD64, Ly49; рецепторы Ly49, лектин, связанный NK Ly49A клеточный рецептор, Ly49C; другие рецепторы NK NKG2D, CD160 (TM, содержащий вариант(ы) сплайсинга) DNAM1, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CEACAM1 и CD244.

VId. Внутриклеточный сигнальный домен

[0385] В данном документе описаны внутриклеточные сигнальные домены, которые можно использовать в химерном антигенном рецепторе (CAR) по данному изобретению.

[0386] Используемый в данном документе термин «внутриклеточный сигнальный домен» (ISD) или «цитоплазматический домен» относится к части CAR, которая передает сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение своей специализированной функции (например, цитолитической активности и активности хелпера, включая секрецию цитокинов).

[0387] Цитоплазматический домен (т.е. внутриклеточный сигнальный домен) CAR отвечает за активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки, сконструированной для экспрессии CAR. Термин «эффекторная функция» относится к специализированной функции клетки. Эффекторная функция Т-клетки, например, может включать цитолитическую активность и хелперную активность, в том числе секрецию цитокинов. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к части белка CAR, которая передает сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Хотя обычно можно использовать весь внутриклеточный сигнальный домен, соответствующий природному рецептору, во многих случаях нет необходимости использовать всю цепь. В той мере, в которой используется усеченная часть внутриклеточного сигнального домена, такая усеченная часть может использоваться вместо интактной цепи до тех пор, пока она будет передавать сигнал эффекторной функции. Таким образом, подразумевается, что термин внутриклеточный сигнальный домен включает в себя любую усеченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для передачи сигнала эффекторной функции. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен в CAR содержит цитоплазматические последовательности рецептора Т-клеток (TCR), а также последовательность корецепторов, которые действуют совместно, инициируя трансдукцию сигнала после включения антигенного рецептора, или любое производное или вариант этих последовательностей, которые имеют функциональные возможности. Примеры доменов, которые передают сигнал эффекторной функции, включают, без ограничения, ζ-цепь рецепторного комплекса Т-клеток или любой из его гомологов (например, η-цепь, FcsRly и β-цепи, цепь MB 1 (Iga), B29 (Ig) цепь и т.д.), дзета-цепь CD3 человека, полипептиды CD3 (Δ, δ и ε), тирозинкиназы семейства syk (Syk, ZAP 70 и т. д.), тирозинкиназы семейства src (Lck, Fyn, Lyn и т. д.) и другие молекулы, участвующие в трансдукции Т-клеток, такие как CD2, CD5 и CD28.

[0388] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR продуцирует внутриклеточный сигнал, когда внеклеточный домен (например, ADBD), с которым он слит, связывается с родственной AD. Внутриклеточные сигнальные домены CAR могут включать первичные внутриклеточные сигнальные домены и

костимуляторные сигнальные домены. В одном варианте осуществления CAR конструируется для экспрессии в иммунной клетке (например, Т- или NK-клетке), так что экспрессированный CAR содержит домен, такой как первичный внутриклеточный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, который происходит из полипептида, обычно связанного с иммунной клеткой. Например, в некоторых вариантах осуществления CAR предназначен для экспрессии в Т-клетке и содержит домен 41BB и дзета-домен CD3. В другом варианте осуществления молекула CAR конструируется для экспрессии в иммунной клетке таким образом, что экспрессированный CAR содержит домен, полученный из полипептида, который обычно не связан с иммунной клеткой. Например, в некоторых вариантах осуществления CAR для экспрессии в Т-клетке содержит домен KIR, полученный из NK-клетки. В альтернативном варианте осуществления CAR для экспрессии в NK-клетке содержит домен 41BB и дзета-домен CD3, полученный из Т-клетки (См., например, WO2013/033626, включенный в данный документ посредством ссылки).

[0389] Внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит достаточную первичную последовательность стимулирующей молекулы, чтобы продуцировать внутриклеточный сигнал, например, когда ADBD, с которым он слит, связывается с родственной AD. В конкретных вариантах осуществления внутриклеточный сигнал CAR опосредует Т-клеточный ответ, выбранный из группы: пролиферация, секреция цитокинов, уничтожение, активация и дифференцировка.

[0390] В одном варианте осуществления внутриклеточная сигнальная область CAR содержит домен, который содержит мотив активации иммунорецептора на основе тирозина (ITAM). В дополнительном варианте осуществления внутриклеточная сигнальная область CAR содержит домен, содержащий ITAM, из молекулы, выбранной из: TCR дзета (CD3 дзета), FcR гамма (FCER1G), Fc гамма RIIa, FcR бета (FCER1B), CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD5, CD22, CD79a, CD79b, DAP10, DAP12, CD32 (Fc гамма RIIa), CD79a и CD79b. В конкретном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит дзета-сигнальный домен CD3. В другом варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит сигнальный домен DAP12. В некоторых вариантах осуществления сигнальный домен, содержащий ITAM, имеет идентичность последовательности, составляющую по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 или 99 % или отличается не более чем на 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотный остаток из соответствующих остатков встречающегося в природе домена, содержащего ITAM.

[0391] Примеры ITAM, содержащих первичные цитоплазматические сигнальные

последовательности, которые особенно применимы в изобретении, включают в себя последовательности, полученные из TCR дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD22, CD79a, CD79b и CD66d. Особенно предпочтительно, чтобы цитоплазматическая сигнальная молекула в CAR содержала цитоплазматическую сигнальную последовательность, полученную из CD3 дзета.

[0392] В предпочтительном варианте осуществления цитоплазматический домен CAR содержит CD3-дзета-сигнальный домен сам по себе или в сочетании с любым другим желаемым цитоплазматическим доменом(ами), пригодным в контексте CAR. Например, цитоплазматический домен CAR может содержать часть цепи CD3 дзета и костимулирующую сигнализирующую область. Костимулирующая сигнальная область относится к части CAR, содержащей внутриклеточный домен костимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличающуюся от рецептора антигена или его лигандов, которая требуется для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 41BB (CD 137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, ассоциированный с функционированием лимфоцитов антиген-1 (LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, TIM1 и LAG3.

[0393] Термин «костимуляторный домен» (CSD) в контексте данного описания относится к части CAR, которая усиливает пролиферацию, выживание и/или развитие клеток памяти. CAR может содержать один или более костимуляторных доменов. Каждый костимуляторный домен содержит костимуляторный домен любого одного или более, например, члена суперсемейства TNFR, выбранного из CD28, CD137 (4lBB), CD134 (OX40), Dap10, CD27, CD2, CD5, ICAM1, LFA1(CD1 la/CD18), Lck, TNFRI, TNFRII, Fas, CD30 и CD40 или их комбинацию. Другие костимулирующие домены (например, из других белков) будут очевидны для специалистов в данной области техники и могут использоваться в связи с альтернативными вариантами осуществления изобретения.

[0394] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит домен, содержащий ITAM, и костимулирующий сигнальный домен, который содержит функциональный фрагмент или аналог костимулирующей молекулы, достаточный для выработки внутриклеточного сигнала, когда внеклеточный ADBD, с которым он слит, связывает родственный лиганд. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, соответствующий домену, найденному в молекуле, выбранной из: CD137 (4lBB), OX40, LIGHT, TNFR2, TRANCE/RANKL, GITR, BAFFR, HVEM, B7H3, CDS, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, VLA1,

VLA6, C49f, IA4, LFA1, CD2, CD4, CD7, CD8 альфа, CD8 бета, CD11A, CD11B, CD11C, CD11D, CD18, CD19, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD49A, CD49D, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD150, CD160, CD162, CD226, CD229, CD278, ICAM1, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAMF1, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAMF8, LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, SLP76, NKG2C, NKp30, NKp44, NKp46 и NKp80.

[0395] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит костимулирующий домен, соответствующий домену, найденному в молекуле, выбранной из группы, состоящей из 41BB, CD28, CD27, ICOS и OX40.

[0396] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит множество костимулирующих доменов. В конкретных вариантах осуществления CAR содержит следующие костимулирующие сигнальные домены от внеклеточного до внутриклеточного направления: 41BB-CD27, CD27-41BB, 41BB-CD28, CD28-41BB, OX40-CD28, CD28-OX40, CD28-41BB или 41BB-CD28.

[0397] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен CAR имеет, по меньшей мере, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичности или отличается не более чем на 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотный остаток из соответствующих остатков природного костимулирующего домена.

[0398] Полипептидные линкеры могут быть расположены между соседними элементами CAR. Например, линкеры могут быть расположены между соседними ADBD или между ADBD и трансмембранным доменом или между трансмембранным доменом и цитоплазматическим доменом или между соседними цитоплазматическими доменами. Цитоплазматические сигнальные последовательности в цитоплазматической сигнальной части CAR могут быть связаны друг с другом в случайном или заданном порядке. Необязательно, короткий линкер, предпочтительно от 2 до 10 аминокислот в длину, может образовывать связь. Глицин-сериновый дублет обеспечивает особенно подходящий линкер.

VIe. Экспрессия CAR

[0399] CAR намеренно связаны с клеткой и используются в контексте клетки, в которой они экспрессируются. Один конкретный вариант осуществления относится к стратегии переноса адоптивных клеток Т-клеток, которые были трансдуцированы для экспрессии CAR. Предпочтительно, клетка может быть генетически модифицирована, чтобы стабильно экспрессировать CAR на своей поверхности, придавая новую специфичность к мишени, которая не зависит от ГКГС.

[0400] Множество векторов, полученных из вируса, можно использовать в тех

случаях, когда вирусы используются для трансфекции и интеграции в геном клетки млекопитающего. Вирусы, используемые в качестве векторов, включают, но не ограничиваются этим, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. Лентивирусные векторы особенно подходят для достижения долгосрочного переноса гена (например, адоптивной Т-клеточной иммунной терапии), поскольку они обеспечивают долговременную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом перед векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, в том отношении, что они могут трансдуцировать неразмножающиеся клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности. В основном, подходящий вектор содержит участок начала репликации, функциональный по меньшей мере в одном организме, промоторную последовательность, подходящие участки узнавания рестрикционных эндонуклеаз и один или более селектируемых маркеров (например, Intl. Appl. Publ. № WO 01/96584 и WO 01/29058, и патент США № 6326193). Несколько векторных промоторных последовательностей доступны для экспрессии трансгенов. Одним примером подходящего промотора является последовательность немедленно раннего промотора цитомегаловируса (ЦМВ). Эта последовательность промотора является последовательностью сильного конститутивного промотора, способной стимулировать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально с ней связанной. Другим примером подходящего промотора является EF-1a. Однако могут также использоваться и другие последовательности конститутивного промотора, включая, помимо прочего, ранний промотор вируса обезьян 40 (SV40), промотор вируса опухоли молочной железы мышей (MMTV), промотор длинных концевых повторов (ДКП) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), промотор MoMuLV, промотор вируса лейкоза птиц, немедленно ранний промотор вируса Эпштейна — Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы человеческого гена, такие как, помимо прочего, промотор актина, промотор миозина, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. Индуцируемые промоторы включают, без ограничения, металлотионеиновый промотор, глюкокортикоидный промотор, прогестероновый промотор и тетрациклиновый промотор.

[0401] Чтобы оценить экспрессию полипептида CAR или его частей, вектор экспрессии, вводимый в клетку, может также содержать выбираемый маркерный ген, репортерный ген или и тот, и другой, чтобы способствовать идентификации и выбору экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые необходимо подвергнуть

трансфекции или инфицировать вирусными векторами. В других аспектах селективный маркер может переноситься отдельным участком ДНК и использоваться в процедуре совместной трансфекции. Как селективные маркеры, так и репортерные гены могут быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями, чтобы обеспечить экспрессию в клетке-хозяине. Пригодные селектируемые маркеры включают, например, гены устойчивости к антибиотикам, такие как neo, и другие известны в данной области техники.

[0402] До размножения и генетической модификации Т-клеток по изобретению источник Т-клеток получают от субъекта. Т-клетки могут быть получены из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В определенных вариантах осуществления, предложенных в данном документе, может использоваться любое количество линий Т-клеток, доступных в данной области техники.

[0403] Полное обсуждение способов выделения, культивирования, активации и размножения Т-клеток можно найти в WO 2012079000, содержание которой полностью включено в данное описание посредством ссылки.

[0404] Дополнительно предложенаклетка-хозяин, содержащая нуклеиновые кислоты, кодирующие CAR, описанные в данном документе. Кроме того, предложена композиция, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR.

VII. Клетки химерных антигенных рецепторов.

[0405] В данном описании предложены композиции и способы для регулирования специфичности и активности клеток, модифицированных для экспрессии одного или более различных CAR.

[0406] В некоторых вариантах осуществления клетки сконструированы для экспрессии одного или более CAR, описанных в данном документе. Такие CAR-содержащие клетки, называемые «клетками CAR», находят применение в монотерапии и комбинированной терапии, которые включают другие терапевтические агенты, такие как описанные в данном документе адаптеры, например, для уничтожения клетки-мишени.

[0407] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, причем CAR содержит внеклеточный домен, состоящий, по меньшей мере, частично, из ADBD, который связывает представляющую интерес мишень, трансмембранный домен и сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления кодированный полипептид CAR специфически связывается с опухолевым антигеном (и, таким образом, функционирует

для доставки клетки, экспрессирующей CAR, в опухоль). В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген, связанный с CAR, связан с гематологическим злокачественным новообразованием. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген, связанный с CAR, связан с солидной опухолью. В дополнительных вариантах осуществления CAR спроектирован для связывания как солидных, так и гематологических опухолей. В зависимости от варианта осуществления клетка, экспрессирующая CAR, может представлять собой иммунную эффекторную клетку (например, Т-клетку или клетку натурального киллера (NK)) или клетку другого типа. В нескольких вариантах осуществления клетка (будь то Т-клетка, NK-клетка или клетка другого типа) проявляет противоопухолевый иммунитет, когда антигенсвязывающий домен CAR связывается с его опухолевым антигеном(ами)-мишенью.

[0408] В некоторых вариантах осуществления перед экспансией и генетической модификацией или другой модификацией источник клеток (например, Т-клеток или натуральных клеток-киллеров) может быть обычно получен от субъекта с использованием методик, известных в данной области техники. Термин «субъект» предназначен для включения в себя живых организмов, у которых может быть вызван иммунный ответ (например, млекопитающие). Т-клетки могут быть получены из ряда источников, включая, без ограничения, мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли.

[0409] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR способна убить клетку-мишень, например, когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишень и/или в адаптере. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR способна дегранулировать, например, когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишень и/или в адаптере. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR способна секретировать цитокин или цитокины, например, когда ADBD CAR взаимодействует с AD, которая может присутствовать на поверхности клетки-мишень и/или в адаптере.

[0410] В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой иммунную клетку. В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой цитотоксическую клетку. В дополнительных вариантах осуществления цитотоксическая клетка выбирают из Т-клетки, NK-клетки или культивируемой NK-клетки (например, клетки NK92).

[0411] В некоторых вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка содержит рецептор клеточной поверхности для иммуноглобулина или другой пептид-связывающей молекулы, такой как рецептор для константной области иммуноглобулина, и включает класс рецепторов, обычно называемых «Fc-рецепторами» («FcR»). Ряд FcR был структурно и/или функционально охарактеризован и известен в данной области техники, включая FcR, обладающий специфическими способностями взаимодействовать с ограниченным подмножеством изотипов тяжелой цепи иммуноглобулина, или которые взаимодействуют с доменами Fc с различной аффинностью, и/или которые может быть экспрессирован на ограниченных подмножествах иммунных эффекторных клеток при определенных условиях (например, Kijimoto-Ochichai et al., Cell Mol. Life. Sci. 59: 648 (2002); Davis et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 266: 85 (2002); Pawankar, Curr. Opin. Allerg. Clin. Immunol. 1: 3 (2001); Radaev et al., Mol. Immunol. 38: 1073 (2002); Wurzburg et al., Mol. Immunol. 38: 1063 (2002); Sulica et al., Int. Rev. Immunol. 20: 371 (2001); Underhill et al., Ann. Rev. Immunol. 20: 825 (2002); Coggeshall, Curr. Dir. Autoimm. 5: 1 (2002); Mimura et al., Adv. Exp. Med. Biol. 495: 49 (2001); Baumann et al., Adv. Exp. Med. Biol. 495: 219 (2001); Santoso et al., Ital. Heart J. 2: 811 (2001); Novak et al., Curr. Opin. Immunol. 13: 721 (2001); Fossati et al., Eur. J. Clin. Invest. 31: 821 (2001)), содержание каждого из которых включено в данный документе в качестве ссылки в полном объеме.

[0412] Клетки, которые способны опосредовать АЗКЦ, являются примерами иммунных эффекторных клеток. Другие иммунные эффекторные клетки включают естественные клетки-киллеры, инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты (TIL), цитотоксические Т-лимфоциты и гранулоцитарные клетки, такие как клетки, которые содержат механизмы аллергического ответа. Таким образом, иммунные эффекторные клетки включают, без ограничения, клетки гематопоэтического происхождения, включая клетки на различных стадиях дифференцировки в миелоидных и лимфоидных линиях и которые могут (но не обязательно) экспрессировать один или более типов FcR функциональной клеточной поверхности, таких как Т лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, тучные клетки, тромбоциты, эритроциты и предшественники, предшественники (например, гематопоэтические стволовые клетки), а также покоящиеся, активированные и зрелые формы таких клеток. Другие иммунные эффекторные клетки могут включать клетки негематопоэтического происхождения, которые способны опосредовать иммунные функции, например, эндотелиальные клетки, кератиноциты, фибробласты, остеокласты, эпителиальные клетки и другие клетки. Иммунные эффекторные клетки могут также включать клетки, которые опосредуют цитотоксические или цитостатические события,

или эндоцитические, фагоцитарные или пиноцитотические события, или которые влияют на индукцию апоптоза, или которые влияют на микробный иммунитет или нейтрализацию микробной инфекции, или клетки, которые опосредуют аллергическую, воспалительную, гиперчувствительность и/или аутоиммунные реакции.

[0413] В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой клетку NK. В дополнительных вариантах осуществления CAR-содержащая клетка представляет собой В-клетку. Другие иммунные клетки и/или комбинации различных типов иммунных клеток могут быть необязательно использованы. В некоторых вариантах осуществления комбинации типов клеток (например, NK-клетки и Т-клетки) являются предпочтительными, поскольку они действуют синергетически для лечения заболевания или состояния (например, гиперпролиферативного заболевания, такого как рак). Когда используются комбинации, различные типы клеток могут нацеливаться на одни и те же, разные или перекрывающиеся антигенные детерминанты опухоли.

[0414] В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой Т-клетку, и связывание ADBD CAR с родственным лигандом (т.е. представляющей интерес мишенью) стимулирует Т-клетку для инициирования внутриклеточного сигналинга. В дополнительных вариантах осуществления связывание ADBD CAR с родственным лигандом стимулирует Т-клетку к продуцированию цитокинов и дегрануляции, что приводит к цитотоксическому воздействию на клетку, экспрессирующую представляющую интерес мишень на ее поверхности. (например, раковая клетка). В дополнительных вариантах осуществления CAR-содержащие Т-клетки пролиферируют в ответ на связывание представляющей интерес мишени. В некоторых вариантах осуществления активность CAR-содержащих Т-клеток не приводит к тому, что Т-клетки демонстрируют фенотип, связанный с истощением Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления, в которых клетка CAR представляет собой Т-клетку, трансмембранный домен CAR содержит 41BB или CD28, а цитоплазматический домен содержит альфа-, бета- или дзета-цепь рецептора Т-клетки.

[0415] В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая иммунная клетка представляет собой NK-клетку, трансмембранный домен содержит CD28, а цитоплазматический домен содержит дзета-цепь рецептора Т-клетки.

[0416] В некоторых вариантах осуществления CAR-содержащая иммунная клетка была сконструирована для связывания с представляющей интерес мишенью, экспрессируемой раковой клеткой. В дополнительных вариантах осуществления CAR-

содержащая клетка связывает опухолевый антиген, выбранный из группы: CD137, PDL1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR1, мезотелина, CD33, lL3Ra, cMet, PSMA, гликолипида F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1 и MAGE A3. В дополнительных вариантах осуществления CAR-содержащая клетка связывает 2, 3, 4, 5 или более указанных выше опухолевых антигенов.

[0417] В некоторых вариантах осуществления, CAR клетки CAR связывает две или более представляющие интерес мишени. В дополнительных вариантах осуществления CAR дополнительно содержит второй полипептид, содержащий аминокислоту SEQ ID NO: 17-26 или 27, причем полипептид способен специфически связывать вторую мишень, представляющую интерес, экспрессируемую раковой клеткой, и при этом специфическое связывание вторым полипептидом второй представляющей интерес мишени больше, чем связывание полипептида по SEQ ID NO: 1 со второй представляющей интерес мишенью.

[0418] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR сконструирована так, чтобы экспрессировать адаптер, раскрытый в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI).

[0419] В дополнительных вариантах осуществления клетка CAR сконструирована так, чтобы экспрессировать второй CAR. В некоторых вариантах осуществления второй CAR содержит внеклеточный домен, содержащий ADBD, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В дополнительном варианте осуществления второй CAR состоит из внеклеточного домена, состоящего из одного или более ADBD (например, как описано в Разделе VI в данном документе и в Разделе XI) с одинаковыми или различными специфичностями. В некоторых вариантах осуществления второй CAR способен преобразовывать сигнал эффекторной функции при связывании представляющей интерес мишени. В дополнительных вариантах осуществления второй CAR содержит внеклеточный домен, содержащий ADBD, и трансмембранный или другой ассоциирующий домен на клеточной поверхности, но не способен передавать сигнал при связывании представляющей интерес мишени.

[0420] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR сконструирована таким образом, что кодирующая последовательность CAR является сайт-специфически введенной в локус гена, высокоэкспрессированного в соответствующей клетке-хозяине. В некоторых вариантах осуществления кодирующая последовательность CAR вводится в локус рецептора Т-клеток. В дополнительных вариантах осуществления кодирующая последовательность CAR вводится в константный домен α рецептора Т-клеток (TRAC). Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия функционального TCR и/или HLA, могут быть обычно получены с использованием любых подходящих способов,

известных в данной области техники, включая, например, миРНК, мшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[0421] В некоторых вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка может представлять собой аллогенную иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку или NK-клетку.

VIIa. Генетические модификации клеток CAR

[0422] Чтобы избежать или уменьшить вероятность того, что клетки CAR, раскрытые в данном документе, нацелены на иммунный ответ (например, уничтожение) на самих себя, клетка CAR может быть генетически модифицирована для уменьшения или устранения экспрессии одной или более AD, на которые нацелена клетка CAR, непосредственно посредством CAR, предложенных в данном документе или косвенно через адаптер, предложенный в данном документе. Например, клетка CAR, предложенная в данном документе, с ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, или клетка CAR, предложенная в данном документе, подходящая для использования в сочетании с адаптером, содержащим ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, может быть сконструирована, чтобы уменьшить или элиминировать экспрессию AD CD45 человека, распознаваемой ADBD. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[0423] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию одной AD, связанной с CAR или адаптером, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию более чем одной AD, связанной с CAR или адаптером, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит более чем одну генетическую модификацию, которая элиминирует или устраняет экспрессию более чем одной AD, связанной с CAR или адаптером, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления более чем одна AD состоит из одного антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[0424] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация снижает экспрессию AD на около 50 %, около 60 %, около 70 %, около 80 %, около 90 %, около 95 % по сравнению с контрольной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация элиминирует экспрессию

AD.

[0425] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация снижает экспрессию полипептида, содержащего AD на около 50 %, около 60 %, около 70 %, около 80 %, около 90 %, около 95 % по сравнению с контрольной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация элиминирует экспрессию полипептида, содержащего AD. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0426] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD, которая элиминирует экспрессию AD. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0427] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий AD, нуклеотидной последовательности кодирующей гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего AD, причем кодированный гомолог, вариант или производное не содержат AD. В некоторых вариантах осуществления гомолог представляет собой не относящийся к человеку гомолог приматов. В некоторых вариантах осуществления гомолог получен из макака-резуса. В некоторых вариантах осуществления гомолог происходит от яванского макака. В некоторых вариантах осуществления вариант представляет собой встречающийся в природе вариант. В некоторых вариантах осуществления вариант представляет собой вариант сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления вариант имеет измененный характер гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления вариант или производное способны сигналингу. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0428] Генетическая модификация может уменьшить или устранить экспрессию любой AD, для которой желательно связать CAR или адаптер, например, любой из AD, описанных в Разделе IIa и в Разделе XI.

[0429] Получение клеток CAR, содержащих генетическую модификацию,

пригодную для применения на практике предложенных способов, может осуществляться с использованием различных стандартных методов для методик рекомбинантной ДНК, генетических манипуляций и редактирования генома, известных в данной области техники. Генетически модифицированные клетки CAR, описанные в данном документе, которые не экспрессируют AD, могут обычно получаться с использованием любых подходящих способов, известных в данной области техники, включая, например, миРНК, мшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN. Способы генетической манипуляции с клетками CAR описаны, например, в публикации патентной заявки США Pub. 20170204372, включенной в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

[0430] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR сконструирована для элиминации или уменьшения экспрессии функционального рецептора Т-клеток (TCR) и/или антигена лейкоцитов человека.(HLA), например, HLA класс I и/или HLA класс II. Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия функционального TCR и/или HLA, могут быть обычно получены с использованием любых подходящих способов, известных в данной области техники, включая, например, миРНК, мшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[0431] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR сконструирована так, чтобы элиминировать или уменьшать экспрессию молекулы, которая может снижать способность клетки CAR усиливать иммунный эффекторный ответ. В дополнительных вариантах осуществления, клетка CAR сконструирована для элиминирования или уменьшения экспрессии молекулы, выбранной из: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR была сконструирована для устранения или уменьшения экспрессии 2, 3, 4, 5 или более вышеуказанных молекул. Модифицированные клетки, в которых отсутствует экспрессия одной или более из указанных выше молекул, могут быть получены обычным способом с использованием любых подходящих средств, известных в данной области техники, включая, например, миРНК, мшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN.

[0432] В дополнительных вариантах осуществления клетка CAR сконструирована так, чтобы элиминировать или уменьшать экспрессию одного или более из (a) функционального TCR и HLA; и (b) молекулы, выбранной из: PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В дополнительных вариантах осуществления клетка CAR была сконструирована для устранения или уменьшения экспрессии 2, 3, 4, 5, 6 или более вышеуказанных молекул.

VIII. Композиции

[0433] В данном документе описаны композиции, содержащие элемент CAR (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI) и адаптер (например, как описано в Разделе V и Разделе XI).

[0434] Например, в одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0435] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0436] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления связывание адаптера поперечно сшивает вторую AD на клетке-

мишени или комплексах, содержащих вторую AD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который получен из не встречающегося в природе каркаса. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD, которая не экспрессирована клеткой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD на секретируемом белке. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD альфафетопротеина. В некоторых вариантах осуществления AD адаптера не является ядерным белком. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0437] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0438] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0439] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный

домен; (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0440] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в Разделе V и Разделе XI. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0441] В одном варианте осуществления композиция содержит (a) клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и (b) адаптер, который содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени. Клетка CAR может представлять собой любую клетку CAR, описанную в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или адаптер может представлять собой любой адаптер, описанный в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой или второй AD.

[0442] В определенных вариантах осуществления CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv). В других вариантах осуществления CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD); В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит домен D.

[0443] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления

CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит 2 домена D.

[0444] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен выбирают из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[0445] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD26. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD33. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD38. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD45.

[0446] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с BCMA. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления CAR связывается с HER2.

[0447] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с BCMA и CS1. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй

домен D, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[0448] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген представляет собой HER2.

[0449] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен D.

[0450] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена, (d) связываются с различными

антигенами на одной и той же клетке или (d) связываются с различными антигенами на разных клетках. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D.

[0451] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD33. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[0452] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[0453] В некоторых вариантах осуществления адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах

осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер связывается с AD CD45 человека и второй AD.

[0454] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ММ.

[0455] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления раковую клетку выбирают из группы: рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легких. В дополнительных вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак яичников.

[0456] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В определенных вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и

множественной миеломы (MM).

[0457] В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, уничтожает клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления связывание адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека.

[0458] В одном варианте осуществления композиция находится внутри пациента, например, пациента-человека.

[0459] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR связывается с AD, которая присутствует как на клетке-мишени, так и на адаптере. В других вариантах осуществления клетка CAR связывается с AD, которая присутствует в адаптере, но не присутствует на клетке-мишени. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой встречающийся в природе белок/молекулу. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой белок/молекулу человека.

IX. Способы, которые включают приведение в контакт с клеткой-мишенью

[0460] В данном документе описаны способы применения, включающие приведение в контакт клетки-мишени,с клеткой CAR (например, как описано выше в Разделе VII и Разделе XI) и адаптером (например, как описано выше в Разделе V и Разделе XI) или композицией (например, как описано выше в Разделе VIII и Разделе XI).

[0461] Например, в одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени включает приведение в контакт клетки-мишени с любой из композиций, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VIII и Разделе XI). В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени включает приведение в контакт клетки-мишени с любой из композиций, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VIII и Разделе XI). Используемый в данном документе термин «приведение в контакт» может относиться к приведению в контакт клетки-мишени in vitro (например, в культуре клеток) или приведение в контакт клетки-мишени in vivo (например, у пациента).

[0462] В одном варианте осуществления предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0463] В одном варианте осуществления предложен способ доставки иммунного ответа к одной или более клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной второй клетке-мишени.

[0464] В одном варианте осуществления предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0465] В одном варианте осуществления предложен способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0466] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0467] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к одной или более клетке-мишени включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0468] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0469] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем (a) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii)

трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0470] В одном варианте осуществления предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0471] В одном варианте осуществления предложен способ уничтожения одной или более клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной второй клетке-мишени.

[0472] В одном варианте осуществления предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени.

[0473] В одном варианте осуществления предложен способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем (a) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а (b) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD (например, домен D), который связывается со второй AD на

указанной клетке-мишени.

[0474] В одном варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени, включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени и (c) содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0475] В одном варианте осуществления способ уничтожения одной или более клетки-мишени, включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на первой клетке-мишени; (b) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; и (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0476] В одном варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени, включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0477] В одном варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени, включает приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей CAR, причем (a) первая AD присутствует на клетке-мишени; (b) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а (c) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

[0478] Приведение в контакт можно осуществлять in vitro, ex vivo или in vivo. В одном варианте осуществления приведение в контакт происходит у пациента, например, пациента-человека, например, после введения адаптера пациенту, который получил

клетку, экспрессирующую CAR, или после введения клетки, экспрессирующей CAR, пациенту, который получил адаптер.

[0479] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD, распознаваемой с помощью CAR, описанного в данном документе, или с помощью адаптера, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD, распознаваемой CAR или адаптером, связанным с CAR. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека.

[0480] В определенных вариантах осуществления CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv). В других вариантах осуществления CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD); В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит домен D.

[0481] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит 2 домена D.

[0482] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3 ζ. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен выбирают из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[0483] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD26. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD30. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD33. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD45.

[0484] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном,

выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с BCMA. В других вариантах осуществления CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления CAR связывается с HER2.

[0485] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с BCMA и CS1. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv,

который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[0486] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген выбирают из группы: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38.

[0487] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1.

[0488] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен D.

[0489] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена, (d) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке или (e) связываются с различными антигенами на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D.

[0490] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[0491] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер

содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[0492] В некоторых вариантах осуществления адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер связывается с AD CD45 человека и второй AD.

[0493] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ММ.

[0494] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В определенных вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к

одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (ММ). В способах уничтожения клетки-мишени, предложенных в данном документе, клетка-мишень может быть раковой клеткой. Иллюстративные раковые клетки могут быть нацелены в соответствии со способами, предложенными в данном документе, обсуждаются в Разделе X и Разделе XI.

[0495] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой множественную миелому (ММ).

[0496] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления раковую клетку выбирают из группы: рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легких. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак яичников.

[0497] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В определенных вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления первая и вторая

опухолевые клетки относятся к разным типам опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (ММ).

[0498] В предложенных в данном документе способах уничтожения клетки-мишени клетка-мишень может быть клеткой иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой нативную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти.

[0499] В предложенных в данном документе способах уничтожения клетки-мишени клетка-мишень может представлять собой бактериальную клетку (например, туберкулез, оспу и сибирскую язву), клетку паразита (например, малярию или лейшманиоз), клетку гриба, микромицета, микоплазмы или клетку, инфицированную вирусом (например, ВИЧ, гепатит В, бешенство, вирус Нипах, вирус Западного Нила, вирус менингита или ЦМВ).

[0500] В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. Иммунная эффекторная клетка представляет собой клетку, которая участвует в иммунном ответе, например, в стимуляции иммунного эффекторного ответа. Примеры иммунных эффекторных клеток включают Т-клетки (например, альфа/бета-Т-клетки и гамма-дельта-Т-клетки), В-клетки, естественные клетки-киллеры (NK), естественные Т-клетки-киллеры (NKT), тучные клетки и миелоид-полученные фагоциты. Иммунная эффекторная функция или иммунный эффекторный ответ представляет собой функцию или реакцию, например, иммунной эффекторной клетки, которая усиливает или стимулирует иммунную атаку клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления иммунная эффекторная функция или ответ относится к свойству Т или NK-клетки, которая способствует уничтожению или ингибированию роста или пролиферации клетки-мишени. Например, первичная стимуляция и костимуляция являются примерами иммунной эффекторной функции или ответа Т-клетки. В конкретных вариантах осуществления иммунная эффекторная функция

или ответ стимулируется действием раскрытых композиций CAR, адаптера и/или CAR и адаптера. Такая функция или ответ приводят, например, к клетке CAR, которая более эффективна в отношении пролиферации, продукции цитокинов, цитотоксичности или повышенной регуляции маркеров клеточной поверхности, таких как CD25, CD69 и CD107a.

[0501] В некоторых вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, уничтожает клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления связывание адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD.

[0502] В некоторых вариантах осуществления клетка CAR уничтожает клетку-мишень при прямом связывании с клеткой-мишенью. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR уничтожает клетку-мишень при связывании с адаптером, причем адаптер связан с клеткой-мишенью (например, как изображено на Фиг. 3A-3C).

[0503] В некоторых вариантах осуществления связывание CAR с клеткой-мишенью и/или с адаптером приводит к внутриклеточному сигналингу в клетке, экспрессирующей CAR.

[0504] В некоторых вариантах осуществления связывание CAR с клеткой-мишенью и/или с адаптером приводит к дегрануляции. Дегрануляция может привести к высвобождению, в зависимости от типа клетки, антимикробных, цитотоксических или других молекул из секреторных гранул в иммунной клетке. Молекулы, такие как перфорин (порообразующий цитотоксин) или гранзимы (сериновые протеазы, которые индуцируют апоптоз в клетке-мишени), помогают Т-клеткам и NK-клеткам убивать опухолевые клетки (или другие типы клеток).

[0505] В некоторых вариантах осуществления связывание CAR с клеткой-мишенью и/или с адаптером приводит к секреции цитокинов клеткой, экспрессирующей CAR. Цитокин может представлять собой, например, гамма-интерферон (IFNγ).

[0506] В некоторых вариантах осуществления связывание CAR с клеткой-мишенью и/или с адаптером приводит к пролиферации клетки, экспрессирующей CAR.

X. Терапевтическое применение

[0507] В данном документе описаны способы доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента и/или уничтожения клетки-мишени у пациента, включающие введение адаптера (как описано в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI)) и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в

Разделе VII и Разделе XI) пациенту. В данном документе также описаны способы лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающие введение адаптера, описанного в данном документе (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI) пациенту. В конкретных вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения гематологической злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания, включающие введение адаптера, описанного в данном документе (например, как описано в разделе V и разделе XI), и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в разделе VII и разделе XI) пациенту.

[0508] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может представлять собой любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает

или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR.

[0509] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациента могут лечить любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, пациента ранее лечили с помощью адаптера (в дополнение к клетке,

экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, и адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (например, на одной и той же или разных клетках-мишенях). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0510] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В одном варианте осуществления пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих

введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, пациент содержит адаптер (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, и адаптер, содержащийся в пациенте, связываются с различными AD (например, на одной или разных клетках-мишенях). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0511] В одном варианте осуществления способ перенаправления иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ перенаправления уничтожения клеток-мишеней у пациента включает введение адаптера пациенту. В другом варианте осуществления способ перенаправления истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ перенаправления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включает введение адаптера пациенту. В определенном варианте осуществления способ перенаправления лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ перенаправления лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей CAR, причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. В способах перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациента могут лечить любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В одном варианте осуществления пациента содержит

клетку, экспрессирующую CAR, причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени. В способах перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В способах перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0512] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, пациента, которого лечили с помощью адаптера, содержащего (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления пациента лечили с помощью адаптера, содержащего (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном

варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или пациента могли лечить любым из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0513] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, пациента, содержащего адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный

домен. В одном варианте осуществления пациент сдержит адаптер, содержащий (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; пациент содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; пациент содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или пациента может содержать любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0514] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В определенном варианте осуществления способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В определенном варианте осуществления способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В одном варианте

осуществления первая AD и вторая AD присутствуют на клетке-мишени, адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления пациент сдержит (i) первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; адаптер, содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке-мишени; адаптер содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на клетке-мишени и (ii) вторую AD; а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и адаптер может представлять собой любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В способах уничтожения клетки-мишени у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер, клетка, экспрессирующая CAR и адаптер, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, и адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, и адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, связанной CAR или адаптером.

[0515] В определенных вариантах осуществления CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv). В других вариантах осуществления CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD); В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит домен D.

[0516] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD. В других вариантах осуществления CAR содержит ASBD и scFv. В дополнительных вариантах

осуществления CAR содержит домен D и scFv. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ASBD. В дополнительных вариантах осуществления CAR содержит 2 домена D.

[0517] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен. В определенных вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3 ζ. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен. В дополнительных вариантах осуществления костимулирующий сигнальный домен выбирают из: CD28, 41BB, CD27 и CD134. В конкретных вариантах осуществления, внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB.

[0518] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD45. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD26. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD30. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD33. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD38. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с AD CD45.

[0519] В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с BCMA. В других вариантах осуществления CAR связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD19. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22. В других вариантах осуществления CAR связывается с TACI. В других вариантах осуществления CAR связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1. В других вариантах осуществления CAR связывается с HER2.

[0520] В некоторых вариантах осуществления CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями. В дополнительных вариантах осуществления CAR связывается с CD19 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с BCMA и CS1. В других вариантах осуществления CAR связывается с CD22 и CD123. В других вариантах осуществления CAR связывается с PDL1 и CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR связывается с CD45 и второй мишенью. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и

второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123. В определенных вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с AD CD45, и второй домен D, который связывается со второй AD. В других вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

[0521] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген выбирают из группы: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38.

[0522] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD опухолевого антигена. В дополнительных вариантах осуществления опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1.

[0523] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен D.

[0524] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит два ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (c)

связываются с различными AD одного и того же антигена, (d) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке или (e) связываются с различными антигенами на разных клетках. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два ASBD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит два домена D. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D.

[0525] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: CD45, CD26, CD30, CD33 и CD38. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD26. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD30. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD33. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD38. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD45.

[0526] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1. В определенных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1.

[0527] В некоторых вариантах осуществления адаптер является биспецифическим. В дополнительных вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123. В других вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD,

который связывается с AD CD45, и ADBD, который связывается со второй AD.

[0528] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В дополнительных вариантах осуществления опухолевую клетку выбирают из группы: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления опухолевая клетка представляет собой опухолевую клетку ММ.

[0529] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой раковую клетку. В дополнительных вариантах осуществления раковую клетку выбирают из группы: рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легких. В дополнительных вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления раковая клетка представляет собой рак яичников.

[0530] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере две клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В дополнительных вариантах осуществления первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки. В определенных вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к одному и тому же типу опухоли. В других вариантах осуществления первая и вторая опухолевые клетки относятся к разным типам опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки выбирают из: острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и множественной миеломы (ММ). В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки представляют собой множественную миелому (ММ).

[0531] В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку. В дополнительных вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку. В других вариантах осуществления иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, уничтожает клетку-мишень. В некоторых вариантах осуществления связывание адаптера с AD блокирует активность антигена, содержащего AD.

[0532] В вариантах осуществления способ уничтожения клетки-мишени у пациента включает введение пациенту адаптера и клетки, экспрессирующей CAR. Адаптер и клетку, экспрессирующую CAR, можно вводить в одной и той же фармацевтической композиции или в разных фармацевтических композициях. Адаптер и клетку, экспрессирующую CAR, можно вводить в разных фармацевтических композициях. Адаптер и клетку, экспрессирующую CAR, можно вводить одновременно или последовательно.

[0533] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, у пациента диагностирован рак, а клетка-мишень является раковой клеткой. В одном варианте осуществления раковая клетка представляет собой клетку рака предстательной железы, клетку рака молочной железы, клетку колоректального рака, клетку рака легкого, клетку остеосаркомы или клетку глиобластомы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, лечат рак.

[0534] Рак, который можно лечить, включает опухоли, которые не являются васкуляризованными или еще по существу не васкуляризированными, а также васкуляризированные опухоли. Рак может включать несолидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или может включать солидные опухоли. Типы раковых заболеваний, подлежащих лечению, включают, без ограничения, карциному, бластому и саркому, а также некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли и злокачественные новообразования, например, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены взрослые опухоли/раковые заболевания и детские опухоли/раковые заболевания.

[0535] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, лимфоидную злокачественную опухоль, рак

поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитомальную карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, рак желчных протоков, хориокарциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, рак мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола головного мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома) астроцитома, лимфома ЦНС, герминома, медуллобластома, краниофариогома Шваннома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг). В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак яичника.

[0536] В другом варианте осуществления способы, описанные в данном документе, пригодны для лечения пациента, имеющего гематологическую злокачественную опухоль. Примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают лейкозы, включая острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиейоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентные формы и формы высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелой цепи, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ММ.

[0537] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидив

рефрактерного рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидив рака. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал после химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал после лечения биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерный рак. В некоторых вариантах осуществления рак устойчив к химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления рак устойчив к лечению биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку.

[0538] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидив рефрактерной гематологической злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидив гематологической злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая рецидивировала после химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая рецидивировала после лечения биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая рецидивировала после трансплантации аутологичного костного мозга. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая рецидивировала после трансплантации аллогенного костного мозга. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая рецидивировала после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). В некоторых вариантах осуществления HSCT представляет собой аутологичную HSCT. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерную гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая устойчива к химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологическую злокачественную опухоль, которая является устойчивой к лечению биологическим агентом. В некоторых вариантах осуществления биологический агент представляет собой терапевтическое антитело или CAR-T-клетку. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) или множественную миелому

(ММ). В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ММ. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой нативную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой клетку миеломы.

[0539] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ истощения клеток множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой

ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациента могут лечить любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с p26 AFP или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, пациента ранее лечили с помощью адаптера (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, и адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (например, на одной и той же или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, а адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с BCMA, а адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с CS1. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0540] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ истощения клеток множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления

пациент содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациент может содержать любую из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с p26 AFP или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, пациент содержит адаптер (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, и адаптер, содержащийся в пациенте, связываются с различными AD (например, на одной или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, а

адаптер, который содержится у пациента, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с BCMA, а адаптер, который содержится у пациента, связывается с CS1. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0541] В одном варианте осуществления способ перенаправления иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ перенаправления уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение адаптера пациенту. В другом варианте осуществления способ перенаправления истощения лимфоцитов у пациента включает введение пациенту адаптера. В другом варианте осуществления способ перенаправления лечения множественной миеломы включает введение пациенту адаптера. В определенном варианте осуществления способ перенаправления лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включает введение пациенту адаптера. В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В одном варианте осуществления пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i)

домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) (например, p26 AFP или его вариант), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы (например, CS1 или BCMA). В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптером может быть любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI), и/или пациента могут лечить любой из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с p26 AFP или его вариантом. В некоторых вариантах осуществления способов уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, пациента ранее лечили с помощью адаптера (в дополнение к клетке, экспрессирующей CAR). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, и адаптер, который ранее вводили пациенту, связываются с разными AD (например, на одной и той же или разных клетках множественной миеломы). В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с CS1, а адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления адаптер, который вводят пациенту, связывается с BCMA, а адаптер, который ранее вводили пациенту, связывается с CS1. В способах перенаправления уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение адаптера пациенту, адаптер может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0542] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки

множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ истощения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке-мишени, пациента, которого лечили с помощью адаптера, содержащего (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления пациента лечили с помощью адаптера, содержащего (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со второй AD (например, CS1) на клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA); а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациента лечили адаптером, содержащим (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA); а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или пациента могли лечить любым из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который

связывается с p26 AFP или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0543] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В другом варианте осуществления способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR. В одном варианте осуществления первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке-мишени, пациент содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления пациент сдержит адаптер, содержащий (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со второй AD (например, CS1) на клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациент содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA); а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); пациент содержит адаптер, содержащий (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA или p26 AFP или их вариант); а CAR содержит (i) ADBD, который

связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и/или пациента может содержать любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с p26 AFP или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR, клетка, экспрессирующая CAR, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0544] В одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ истощения клеток множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В другом варианте осуществления способ лечения множественной миеломы у пациента включает введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер. В одном варианте осуществления первая AD (например, BCMA) и вторая AD (например, CS1) присутствуют на клетке-мишени, адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке множественной миеломы или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления адаптер содержит (i) первую AD (например, BCMA) и (ii) ADBD, который связывается со

второй AD (например, CS1) на клетке множественной миеломы, а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD (например, CS1) присутствует на клетке множественной миеломы; адаптер содержит (i) ADBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA); а CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В одном варианте осуществления первая AD присутствует на клетке множественной миеломы (например, CS1); адаптер содержит (i) ADBD, содержащий ASBD, который связывается с первой AD на указанной клетке множественной миеломы и (ii) вторую AD (например, BCMA или p26 AFP или их вариант); а CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер, клеткой, экспрессирующей CAR, может быть любая из клеток, экспрессирующих CAR, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VII и Разделе XI), и адаптер может представлять собой любой из описанных в данном документе адаптеров (например, как описано в Разделе V и Разделе XI). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с CS1, BCMA или CS1 и BCMA. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит ADBD (например, домен D), который связывается с p26 AFP или его вариантом. В способах уничтожения клетки множественной миеломы у пациента, включающих введение пациенту клетки, экспрессирующей CAR и адаптер, клетка, экспрессирующая CAR и адаптер, может находиться в фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, и адаптер находятся в одной фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах осуществления клетка, экспрессирующая CAR, и адаптер находятся в отдельных фармацевтически приемлемых композициях. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения биологическим агентом, например антителом или CAR-T-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется множественная миелома, которая рецидивирует после лечения антителом или CAR-T-клеткой, которая нацелена на CS1 или BCMA.

[0545] В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, пригодны для ингибирования роста опухоли, уменьшения неоваскуляризации, уменьшения ангиогенеза, индукции дифференцировки, уменьшения объема опухоли и/или уменьшения опухолегенности опухоли.

[0546] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента у пациента диагностировано заболевание или нарушение иммунной системы, а клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, лечат заболевание или расстройство иммунной системы.

[0547] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство иммунной системы представляет собой аутоиммунное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа, системный склероз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит или очаговую алопецию. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой системный склероз. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой язвенный колит.

[0548] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой нативную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти.

[0549] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени

у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента пациенту был поставлен диагноз аутоиммунное заболевание или расстройство, а клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы, экспрессирующую AD CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RO.

[0550] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени или перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, пациент имеет инфекцию, а клетка-мишень представляет собой бактериальную клетку (например, туберкулез, оспу и сибирскую язву), клетку паразита (например, малярию или лейшманиоз), клетку гриба, микромицета, микоплазмы или клетку, инфицированную вирусом (например, ВИЧ, гепатит В, бешенство, вирус Нипах, вирус Западного Нила, вирус менингита или ЦМВ). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, лечат инфекцию.

[0551] В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, пригодны для обработки или подготовки пациента к трансплантации костного мозга (BMT) или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы уничтожения клетки-мишени у пациента или способы перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, предложенные в данном документе, подготавливают субъекта для BMT или HSCT. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, подготавливают субъекта для HSCT. В некоторых вариантах осуществления HSCT представляет собой аутологичную HSCT. В некоторых вариантах осуществления способы подготовки пациента, раскрытые в данном документе, не включают химиотерапию высокими дозами или облучение всего тела (TBI). В некоторых вариантах осуществления способы подготовки, раскрытые в данном документе, включают химиотерапию пониженной интенсивности. В некоторых вариантах осуществления способы подготовки, раскрытые в данном документе, включают облучение всего организма. В некоторых вариантах осуществления пациент старше 65 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент болен раком. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль

представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) или множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аутоиммунное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона или язвенную болезнь.

[0552] В некоторых вариантах осуществления введение адапторных и/или химерных антигенных рецепторных клеток является внутривенным, хотя для данного сценария лечения могут использоваться другие пути введения, такие как внутриартериальный, внутримышечный, местный или другой приемлемый путь.

[0553] Также предложены терапевтические композиции, пригодные для осуществления терапевтических способов, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления терапевтические композиции, предложенные в данном документе, содержат физиологически переносимый носитель вместе с по меньшей мере одним видом адаптера, как описано в данном документе, растворенным или диспергированным в нем в качестве активного ингредиента. В другом варианте осуществления терапевтические композиции, предложенные в данном документе, содержат физиологически переносимый носитель вместе с по меньшей мере одним видом клетки CAR, как описано в данном документе, растворенным или диспергированным в нем в качестве активного ингредиента. В предпочтительном варианте осуществления терапевтическая композиция не является иммуногенной при введении пациенту-человеку для терапевтических целей.

[0554] Приготовление фармакологической композиции, содержащей растворенные или диспергированные в ней активные ингредиенты, хорошо известно в данной области техники. Обычно такие композиции готовят в виде стерильных инъекционных растворов либо в виде жидких растворов или суспензий, водных или неводных. Однако твердые формы, подходящие для раствора или суспензии, в жидкости перед использованием также могут быть приготовлены. Препарат также может быть эмульгирован. Таким образом, содержащая адаптер композиция может иметь форму растворов, суспензий, таблеток, капсул, составов с замедленным высвобождением или порошков или других композиционных форм. В некоторых вариантах осуществления композиции адаптера составлены для обеспечения или оптимизации распределения in vivo. Например, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) исключает многие высокогидрофильные соединения, и, если это желательно, композиции готовят так, чтобы увеличить перенос через ГЭБ, например, путем заключения в липосомах. Информацию

относительно способов получения липосом см., например, в патентах США 4522811; 5374548 и 5399331. Липосомы могут содержать один или более компонентов, которые избирательным образом переносятся в конкретные клетки или органы, улучшая, таким образом, целевую доставку лекарства (см., например, Ranade, Clin. Pharmacol. 29: 685 (1989)).

[0555] Адаптер (и/или клетка CAR) может быть смешан с другими активными ингредиентами и/или эксципиентами, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным ингредиентом и в количествах, подходящих для использования в терапевтических способах, описанных в данном документе. Подходящими эксципиентами являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин, этанол или тому подобное и их комбинации. Кроме того, если желательно, композиция может содержать незначительные количества вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные агенты и другие вспомогательные вещества, известные в данной области техники, которые повышают эффективность активного ингредиента.

[0556] Композиции терапевтического адаптера могут включать фармацевтически приемлемые соли содержащихся в них компонентов. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты (образованные с помощью свободных аминогрупп полипептида), которые образуются с неорганическими кислотами, такими как, например, соляная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, винная, миндальная и другие фармацевтически приемлемые соли, известные в данной области. Соли, образованные свободными карбоксильными группами, также могут быть получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и таких органических оснований, как изопропиламин, триметиларнин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, прокаин и др. соли, полученные из неорганических оснований, известных в данной области техники.

[0557] Физиологически переносимые носители известны в данной области техники. Примерами жидких носителей являются стерильные водные растворы, которые не содержат материалов в дополнение к активным ингредиентам и воде или содержат буфер, такой как фосфат натрия при физиологическом значении pH, физиологический раствор или оба, такие как забуференный фосфатом физиологический раствор. Кроме того, водные носители могут содержать более одной буферной соли, а также соли, такие как хлориды натрия и калия, декстрозу, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие растворенные вещества.

[0558] Жидкие композиции могут также содержать жидкие фазы в дополнение к

воде и за исключением воды. Примерами таких дополнительных жидких фаз являются глицерин, растительные масла, такие как хлопковое масло, органические сложные эфиры, такие как этилолеат, и водно-масляные эмульсии.

[0559] В одном варианте осуществления терапевтическая композиция содержит адаптер, обычно в количестве, по меньшей мере, 0,1 мас.% адаптера на массу общей терапевтической композиции. Массовый процент представляет собой отношение массы адаптера к общей композиции. Так, например, 0,1 мас. процента составляет 0,1 г адаптера на 100 г общей композиции.

[0560] Адаптерсодержащие терапевтические композиции обычно содержат от около 10 микрограмм (мкг) на миллилитр (мл) до около 100 микрограмм (мг) на мл адаптера в качестве активного ингредиента на объем композиции и более предпочтительно содержат от около 1 мг/мл до около 10 мг/мл (т.е., приблизительно от 0,1 до 1 мас. процента).

[0561] Диапазоны доз для введения адаптера достаточно велики для достижения желаемого эффекта, при котором симптомы заболевания, опосредуемые молекулой-мишенью, уменьшаются. Дозировка не должна быть настолько большой, чтобы вызывать нежелательные побочные эффекты, такие как синдромы повышенной вязкости, отек легких, застойная сердечная недостаточность и другие нежелательные побочные эффекты, известные в данной области техники. Как правило, дозировка будет варьировать в зависимости от возраста, состояния, пола и степени заболевания у пациента и может быть определена специалистом в данной области техники. Дозировка может быть скорректирована отдельным врачом в случае каких-либо осложнений.

[0562] Адаптер можно вводить парентерально путем инъекции или постепенной инфузии с течением времени. Хотя к молекуле-мишени обычно можно получить доступ в организме путем системного введения и, следовательно, чаще всего ее лечат путем внутривенного введения терапевтических композиций, другие ткани и средства доставки рассматриваются там, где существует вероятность того, что ткань-мишень содержит молекулу-мишень. Таким образом, адаптер можно вводить внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, внутриполостно, трансдермально и может доставляться перистальтическими средствами. Адаптер также может быть доставлен аэрозолем в дыхательные пути и легкие.

[0563] Терапевтические композиции, содержащие адаптер, можно вводить обычным путем внутривенно, например, путем инъекции разовой дозы. Термин «разовая доза» при использовании в отношении терапевтической композиции, предложенной в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве

единичной дозы для субъекта, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым разбавителем, например, носителем или несущей средой. В конкретном варианте осуществления терапевтические композиции, содержащие адаптер, вводят подкожно.

[0564] В некоторых вариантах осуществления адаптер вводят способом, совместимым с дозированной композицией, и в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое следует вводить, зависит от подлежащего лечению субъекта, способности системы субъекта использовать активный ингредиент и желаемой степени терапевтического эффекта. Точные количества активного ингредиента, необходимые для введения, зависят от суждения практикующего врача и являются индивидуальными для каждого человека. Однако подходящие диапазоны доз для системного применения раскрыты в данном документе и зависят от пути введения. Подходящие режимы для введения также являются переменными, но они типичны для начального введения с последующими повторными дозами с интервалом в один или более часов с последующей инъекцией или другим введением. Альтернативно, предполагается непрерывная внутривенная инфузия, достаточная для поддержания концентраций в крови в диапазонах, указанных для терапии in vivo.

[0565] Композиции адаптера составляются, дозируются и вводятся способом, соответствующим хорошей медицинской практике. Факторы, подлежащие рассмотрению в этом контексте, включают конкретное расстройство, которое лечат, конкретное млекопитающее, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, график введения и другие факторы, известные врачам. Диапазоны доз для введения адаптера достаточно велики для достижения желаемого эффекта, при котором симптомы заболевания, опосредуемые молекулой-мишенью, уменьшаются. Дозировка не должна быть настолько большой, чтобы вызывать нежелательные побочные эффекты, такие как синдромы повышенной вязкости, отек легких, застойная сердечная недостаточность и другие нежелательные побочные эффекты, известные в данной области техники. Как правило, дозировка будет варьировать в зависимости от возраста, состояния, пола и степени заболевания у пациента и может быть определена специалистом в данной области техники. Дозировка может быть скорректирована отдельным врачом в случае каких-либо осложнений.

[0566] Схема дозировки и количества, эффективные для терапевтического и профилактического применения, т.е., «режим дозирования», будут зависеть от множества факторов, включая причину, стадию и тяжесть заболевания или расстройства, здоровье,

физическое состояние, возраст млекопитающего, подвергаемого лечению, а также место и способ доставки адаптера. Терапевтическая эффективность и токсичность комплекса и образования может быть определена с помощью стандартных фармацевтических, фармакологических и токсикологических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных. Данные, полученные в результате этих процедур, также могут быть использованы при составлении диапазона дозировок для применения человеком. Кроме того, терапевтический индекс (т.е., доза, терапевтически эффективная для 50 процентов населения, деленная на смертельную дозу для 50 процентов населения (ED50/LD50)), может быть легко определена с использованием известных процедур. Дозировка предпочтительно находится в пределах диапазона концентраций, который включает ED50 с незначительной токсичностью или без нее, и может варьировать в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0567] Режим дозирования также принимает во внимание параметры фармакокинетики, известные в данной области техники, такие как скорость всасывания лекарственного средства, биодоступность, метаболизм и клиренс (см., например, Hidalgo-Aragones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58: 611-617 (1996); Groning et al., Pharmazie 51: 337-341 (1996); Fotherby, Contraception 54: 59-69 (1996) и Johnson et al., J. Pharm. Sci. 84: 1144-1146 (1995)). В настоящее время клиницист вполне может определить режим дозирования для каждого субъекта, которого лечат. Кроме того, разовое или многократное введение композиций адаптера можно вводить в зависимости от дозировки и частоты, которые требуются и переносятся субъектом. Продолжительность профилактического и терапевтического лечения будет варьировать в зависимости от конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению. Некоторые заболевания поддаются острому лечению, тогда как другие требуют длительной хронической терапии. Адаптер можно вводить последовательно или одновременно с дополнительным терапевтическим средством.

[0568] В некоторых вариантах осуществления адаптер вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от около 1 до около 5 мг/кг.

[0569] В другом варианте осуществления адаптер вводят в сочетании с более чем одним или более дополнительными терапевтическими средствами.

[0570] Терапевтически эффективное количество адаптера, такого как белок слияния адаптера, может быть таким, чтобы при введении в физиологически переносимой

композиции было достаточно для достижения концентрации в плазме от около 0,1 микрограмма (мкг) на миллилитр (мл) до около 100 мкг/мл, предпочтительно от около 1 мкг/мл до около 5 мкг/мл и обычно около 5 мкг/мл. Иными словами, дозировка может варьировать от около 0,1 мг/кг до около 300 мг/кг, предпочтительно от около 0,2 мг/кг до около 200 мг/кг, наиболее предпочтительно от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг. один или более приемов дозы ежедневно, в течение одного или нескольких дней.

[0571] В одном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство иммунной системы, такое как воспаление или аутоиммунное заболевание.

[0572] Клетки, экспрессирующие CAR, предложенные в данном документе, можно вводить либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или с другими компонентами, такими как химиотерапевтические средства, антитела, цитокины или популяции клеток. Композиции, предложенные в данном документе, предпочтительно составлены для внутривенного введения, которое можно вводить один или более раз.

[0573] Модифицированные CAR-T-клетки также могут служить типом вакцины для иммунизации ex vivo и/или терапии in vivo у млекопитающего. Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека.

[0574] Рак, который можно лечить адаптером или клетками CAR, включает опухоли, которые не являются васкуляризованными или еще по существу не васкуляризированными, а также васкуляризированные опухоли. Рак может включать несолидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или может включать солидные опухоли. Типы раковых заболеваний, подлежащих лечению адаптером, включают, без ограничения, карциному, бластому и саркому, а также некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли и злокачественные новообразования, например, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены взрослые опухоли/раковые заболевания и детские опухоли/раковые заболевания.

[0575] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, лимфоидную злокачественную опухоль, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному

щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитомальную карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, рак желчных протоков, хориокарциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, рак мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола головного мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома) астроцитома, лимфома ЦНС, герминома, медуллобластома, краниофариогома Шваннома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг). В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак яичника.

[0576] В другом варианте осуществления описанные в данном документе адаптеры и/или клетки CAR пригодны для лечения пациента с гематологической злокачественной опухолью. Примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают лейкозы, включая острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиейоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентные формы и формы высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелой цепи, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ММ.

[0577] В одном варианте осуществления участок домена связывания антигенной детерминанты адаптера и/или CAR, предназначен для лечения конкретного рака. Рак, который можно лечить, включает опухоли, которые не являются васкуляризованными или еще по существу не васкуляризированными, а также васкуляризированные опухоли. Рак

может включать несолидные опухоли (такие как гематологические опухоли, например, лейкозы и лимфомы) или может включать солидные опухоли. Типы раковых заболеваний, подлежащих лечению CAR, включают, без ограничения, карциному, бластому и саркому, а также некоторые лейкозы или лимфоидные злокачественные новообразования, доброкачественные и злокачественные опухоли и злокачественные новообразования, например, саркомы, карциномы и меланомы. Также включены взрослые опухоли/раковые заболевания и детские опухоли/раковые заболевания.

[0578] Примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают лейкозы, включая острые лейкозы (такие как острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и миелобласты, промиейоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкоз), хронические лейкозы (такие как хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз и хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (индолентные формы и формы высокой степени злокачественности), множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелой цепи, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз и миелодисплазию. Дополнительные примеры гематологических (или гематогенных) раковых заболеваний включают острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ХЛЛ. В некоторых вариантах осуществления гематологическая (или гематогенная) злокачественная опухоль представляет собой ММ.

[0579] Примеры солидных опухолей, таких как саркомы и карциномы, включают фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеосаркому и другие саркомы, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, лимфоидную злокачественную опухоль, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, аденокарциному, карциному потовых желез, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитомальную карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, рак желчных протоков, хориокарциному, опухоль

Вильмса, рак шейки матки, опухоль яичка, семиному, рак мочевого пузыря, меланому и опухоли ЦНС (такие как глиома (например, глиома ствола головного мозга и смешанные глиомы), глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома) астроцитома, лимфома ЦНС, герминома, медуллобластома, краниофариогома Шваннома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая неврома, олигодендроглиома, менангиома, нейробластома, ретинобластома и метастазы в головной мозг).

[0580] В одном варианте осуществления раковые заболевания и расстройства можно лечить с использованием адаптеров или клеток CAR, которые нацелены на CD19, CD20, CD22 и ROR1. В одном конкретном варианте осуществления комбинация CAR, адаптера и/или CAR/адаптера нацелена на CD22 и используется для лечения В-клеточной лимфомы. В другом варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер нацелены на CD19 и используются для лечения рака и расстройств, включая, без ограничения, пре-В ОЛЛ (педиатрическое показание), ОЛЛ у взрослых, лимфому из мантийных клеток, диффузную В-крупноклеточную лимфому и терапию спасения после аллогенной трансплантации костного мозга. В другом варианте осуществления комбинация CAR, адаптер и/или CAR/адаптер предназначена для CS1 и используется для лечения множественной миеломы. В другом варианте осуществления комбинация CAR, адаптер и/или CAR/адаптер предназначена для BCMA и используется для лечения множественной миеломы. В другом варианте осуществления комбинация CAR, адаптер и/или CAR/адаптер предназначена для CS1 и BCMA и используется для лечения множественной миеломы.

[0581] «Связанные с В-клетками заболевания» в контексте данного описания включают иммунодефициты В-клеток, аутоиммунные заболевания и/или чрезмерную/неконтролируемую пролиферацию клеток, связанную с В-клетками (включая лимфомы и/или лейкозы). Примеры таких заболеваний, в которых CAR, адаптеры и/или комбинации CAR/адаптер, предложенные в данном документе, могут использоваться для терапевтических подходов, включают, без ограничения: системная красная волчанка (СКВ), диабет, ревматоидный артрит (РА), реактивный артрит, рассеянный склероз (РС), пузырчатку обыкновенную, целиакию, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, Х-сцепленную агаммаглобулинемию, пре-В острый лимфобластный лейкоз, системную красную волчанку, общий вариабельный иммунодефицит, хронический лимфолейкоз, заболевания, связанные с селективным дефицитом IgA и/или дефицит подкласса IgG, лимфомы линии В (лимфома Ходжкина и/или неходжкинская лимфома), иммунодефицит с тимомой, преходящая гипогаммаглобулинемия и/или синдром гипер-IgM, а также

вирусно-опосредованные В-клеточные заболевания, такие как лимфопролиферативное заболевание, опосредованное EBV, и хронические инфекции, в которых В-клетки участвуют в патофизиологии.

[0582] В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания мезотелина для лечения мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака яичника и других мезотелин-экспрессирующих раков, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления комбинация CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на CD33/IL3Ra для лечения острого миелогенного лейкоза и других CD33/IL3Ra-экспрессирующих раков, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на c-Met для лечения тройного негативного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого и других экспрессирующих c-Met раков, известных в данной области техники.. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на PSMA для лечения рака предстательной железы и других PSMA-экспрессирующих раков, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на гликолипид F77 для лечения рака предстательной железы и других раковых заболеваний, экспрессирующих гликолипид F77, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на EGFRvIII для лечения глиобастомы и других экспрессирующих EGFRvIII раков, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на GD2 для лечения нейробластомы, меланомы и других опухолей, экспрессирующих GD2, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на NY-ESO-1 для лечения миеломы, саркомы, меланомы и других онкологических заболеваний, экспрессирующих NY-ESO-1, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер предназначены для нацеливания на MAGEA3 для лечения миеломы, саркомы, меланомы и других MAGEA3-экспрессирующих раков, известных в данной области техники. Однако изобретение не следует истолковывать как ограниченное исключительно антигенами-мишенями и заболеваниями, описанными в данном документе. Скорее, изобретение следует рассматривать как включающее любую антигенную мишень, которая связана с заболеванием, при котором CAR, адаптер и/или комбинация CAR/адаптер можно

использовать для лечения заболевания.

[0583] В предпочтительном варианте осуществления CAR экспрессируется в Т-клетке и обеспечивает способ лечения или профилактики рака, включающий введение клеток-хозяев, экспрессирующих CAR, пациентам с раком, у которых раковая клетка экспрессирует опухолевый антиген на своей поверхности, и где адаптер специфически связывает антиген-мишень. Типичные антигенные детерминанты-мишени, которые связывают адаптер и CAR, включают, без ограничения, BCMA, CS1, CD19, CD123, TSLPR и CD267. В некоторых вариантах осуществления CAR экспрессируется в Т-клетке и обеспечивает способ лечения множественной миеломы, включающий введение клеток-хозяев, экспрессирующих CAR, пациенту с множественной миеломой, у которого опухолевая клетка экспрессирует BCMA и/или CS1 на своей поверхности, и при этом адаптер специфически связывает BCMA, CS1 или BCMA и CS1.

[0584] В данном документе предложены промышленные изделия, включая наборы, содержащие адаптер, клетки CAR и/или композиции клетка CAR/адаптер. Изделие может содержать контейнер и размещенную с контейнером или находящуюся на нем этикетку или вкладыш в упаковку. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы или шприцы. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит один или более адаптеров, клеток CAR, нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер и/или векторов или клеток-хозяев по данному изобретению. Этикетка или вкладыш в упаковку могут включать инструкции для введения пациенту адаптера, клетки CAR и/или композиции клетка CAR/адаптер. Такие наборы находят применение, включая, помимо прочего, терапевтические применения адаптера, клетки CAR и/или композиций CAR/адаптер.

XI. Другие композиции и способы их применения

[0585] В некоторых вариантах осуществления в данном раскрытии предложено:

[1.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD клетку CD45 в анализе in vitro, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45;

[2.] сконструированная клетка по [1], в которой иммунный ответ уничтожает клетку, экспрессирующую AD CD45;

[3.] сконструированная клетка по [1] или [2], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[4.] сконструированная клетка по [1] или [2], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[5.] сконструированная клетка по [1] или [2], в которой AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[6.] сконструированная клетка по любому из [1] - [5], в которой ADBD конкурирует с антителом UCHL-1, A6 или ODP4 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[7.] сконструированная клетка по любому из [1] - [5], в которой ADBD конкурирует с антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[8.] сконструированная клетка по любому из [1] - [7], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD CD45 человека;

[9.] сконструированная клетка по [8], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену, которая элиминирует экспрессию CD45 человека;

[10.] сконструированная клетка по любому из [1] - [9], в которой генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего AD CD45, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное CD45 человека, где закодированный гомолог, вариант или производное не содержат AD CD45 человека;

[11.] сконструированная клетка по [10], в которой гомолог представляет собой CD45 примата, не являющегося человеком;

[12.] сконструированная клетка по [10], в которой вариант встречается в природе;

[13.] сконструированная клетка по [10] или [12], в которой вариант или производное способны к сигналингу;

[14.] сконструированная клетка по любому из [1] - [13], в которой ADBD содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv);

[15.] сконструированная клетка по любому из [1]-[13], в которой ADBD

содержит связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD);

[16.] сконструированная клетка по любому из [1] - [13], в которой ADBD содержит домен D;

[17.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 2 или более ADBD;

[18.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[19.] сконструированная клетка по [18], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[20.] сконструированная клетка по [18], в которой CAR содержит домен D и scFv;

[21.] сконструированная клетка по [18], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[22.] сконструированная клетка по [18], в которой CAR содержит 2 домена D;

[23.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 2 scFv;

[24.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[25.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 ASBD;

[26.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 2 домена D;

[27.] сконструированная клетка по любому из [1] - [16], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 доменов D;

[28.] сконструированная клетка по любому из [17] - [27], в которой по меньшей мере один ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 или CD137;

[29.] сконструированная клетка по любому из [17] - [27], в которой по меньшей мере один ADBD специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123);

[30.] сконструированная клетка по любому из [17] - [27], в которой по меньшей мере один ADBD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 841-984;

[31.] сконструированная клетка по любому из [1] - [30], в которой внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[32.] сконструированная клетка по любому из [1] - [31], в которой

внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[33.] сконструированная клетка по любому из [1] - [32], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[34.] сконструированная клетка по любому из [1] - [33], в которой внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[35.] сконструированная клетка по любому из [1] - [34], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[36.] сконструированная клетка по любому из [1] - [34], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[37.] сконструированная клетка по любому из [1] - [36], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[38.] сконструированная клетка по любому из [1] - [36], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[39.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [1] - [38] с клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[40.] способ по [39], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[41.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [1] - [38] с клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[42.] способ по [41], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[43.] способ по любому из [39] - [42], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[44.] способ по любому из [39] - [42], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[45.] способ по любому из [39] - [42], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[46.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[47.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного

заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[48.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[49.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[50.] способ по [49], в котором AD CD45 представляет собой CD45RO-специфичную AD;

[51.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[52.] способ по [51], в котором AD CD45 представляет собой CD45RO-специфичную AD;

[53.] способ по [51] или [52], в котором аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа, системный склероз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит или очаговую алопецию;

[54.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[55.] способ по [54], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[56.] способ по [54], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[57.] способ по любому из [54] - [56], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[58.] способ по любому из [54] - [56], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[59.] способ по любому из [54] - [58], в котором у субъекта имеется гематологическая злокачественная опухоль;

[60.] способ по любому из [54] - [59], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[61.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [1] - [38];

[62.] способ по любому из [59] - [61], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[63.] способ по любому из [59] - [61], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[64.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке,

причем первая AD не представляет собой по меньшей мере одну AD CD45 человека, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD CD45 клетку в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается по меньшей мере с одной AD CD45 человека, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека;

[65.] сконструированная клетка по [64], в которой иммунный ответ уничтожает клетку, экспрессирующую AD CD45;

[66.] сконструированная клетка по [64] или [65], в которой по меньшей мере одна AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[67.] сконструированная клетка по [64] или [65], в которой по меньшей мере одна AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[68.] сконструированная клетка по [64] или [65], в которой по меньшей мере одна AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[69.] сконструированная клетка по любому из [64] - [68], в которой второй ADBD конкурирует с антителом UCHL-1, A6 или ODP4 за связывание с AD CD45 в

анализе связывания in vitro;

[70.] сконструированная клетка по любому из [64] - [68], в которой второй ADBD конкурирует с антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[71.] сконструированная клетка по любому из [64] - [70], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD CD45 человека;

[72.] сконструированная клетка по [71], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену, которая элиминирует экспрессию CD45 человека;

[73.] сконструированная клетка по любому из [64] - [72], в которой генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего AD CD45, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное CD45 человека, где закодированный гомолог, вариант или производное не содержат AD CD45 человека;

[74.] сконструированная клетка по [73], в которой гомолог представляет собой CD45 примата, не являющегося человеком;

[75.] сконструированная клетка по [73], в которой вариант встречается в природе;

[76.] сконструированная клетка по [73] или [75], в которой вариант или производное способны к сигналингу;

[77.] сконструированная клетка по любому из [64] - [76], в которой ADBD содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv);

[78.] сконструированная клетка по любому из [64]-[76], в которой ADBD содержит связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD);

[79.] сконструированная клетка по любому из [64] - [76], в которой ADBD содержит домен D;

[80.] сконструированная клетка по любому из [64] - [79], в которой первый ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 или CD137;

[81.] сконструированная клетка по любому из [64] - [79], в которой первый ADBD специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123);

[82.] сконструированная клетка по любому из [64] - [79], в которой первый

ADBD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 841-984;

[83.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 2 или более ADBD;

[84.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[85.] сконструированная клетка по [84], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[86.] сконструированная клетка по [84], в которой CAR содержит домен D и scFv

[87.] сконструированная клетка по [84], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[88.] сконструированная клетка по [84], в которой CAR содержит 2 домена D;

[89.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 2 scFv;

[90.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[91.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 ASBD;

[92.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 2 домена D;

[93.] сконструированная клетка по любому из [64] - [82], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 доменов D;

[94.] сконструированная клетка по любому из [64] - [93], в которой внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[95.] сконструированная клетка по любому из [64] - [94], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[96.] сконструированная клетка по любому из [64] - [95], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[97.] сконструированная клетка по любому из [64] - [96], в которой внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[98.] сконструированная клетка по любому из [64] - [97], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[99.] сконструированная клетка по любому из [64] - [97], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[100.] сконструированная клетка по любому из [64] - [99], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[101.] сконструированная клетка по любому из [64] - [99], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[102.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [64] - [101] с адаптером и клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45;

[103.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [64] - [101] с адаптером и клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45;

[104.] способ по [102] или [103], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[105.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [64] - [101] с адаптером и раковой клеткой, причем раковая клетка экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45;

[106.] способ по любому из [102] - [106], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[107.] способ по любому из [102] - [106], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[108.] способ по любому из [102] - [106], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[109.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[110.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101], причем субъекту вводят

адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[111.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[112.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[113.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[114.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[115.] способ истощения лимфоцитов, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[116.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую

AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[117.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[118.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[119.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[120.] способ истощения Т-клеток памяти, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[121.] способ по любому из [118] - [120], в котором AD CD45 человека представляет собой CD45RO-специфичную AD;

[122.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[123.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[124.] способ лечения аутоиммунного заболевания или расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного

количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[125.] способ по любому из [122] - [124], в котором AD CD45 человека представляет собой CD45RO-специфичную AD;

[126.] способ по любому из [124] - [125], в котором аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа, системный склероз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит или очаговую алопецию;

[127.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[128.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[129.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[130.] способ по любому из [127] - [129], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[131.] способ по любому из [127] - [129], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[132.] способ по любому из [127] - [131], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[133.] способ по любому из [127] - [131], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[134.] способ по любому из [127] - [133], в котором у субъекта имеется

гематологическая злокачественная опухоль;

[135.] способ по любому из [127] - [133], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[136.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[137.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [64] - [101], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

[138.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [64] - [101];

[139.] способ по любому из [127] - [139], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[140.] способ по любому из [127] - [139], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[141.] способ по любому из [64] - [140], в котором AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[142.] способ по любому из [64] - [140], в котором AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[143.] способ по любому из [64] - [140], в котором AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[144.] способ по любому из [64] - [143], в котором второй ADBD конкурирует с

антителом UCHL-1, A6 или ODP4 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[145.] способ по любому из [64] - [143], в котором второй ADBD конкурирует с антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[146.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка не экспрессирует первую AD;

[147.] сконструированная клетка по [146], в которой первая AD представляет собой AD CD45 человека;

[148.] сконструированная клетка по [146] или [147], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[149.] сконструированная клетка по [146] или [147], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[150.] сконструированная клетка по [146] или [147], в которой AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[151.] сконструированная клетка по [146], в которой первая AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека;

[152.] сконструированная клетка по любому из [146] - [151], в которой два или более ADBD связываются с AD, экспрессируемыми в одной и той же клетке-мишени;

[153.] сконструированная клетка по любому из [146] - [151], в которой два или более ADBD связываются с AD, экспрессируемыми в разных клетках-мишенях;

[154.] сконструированная клетка по любому из [146] - [153], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем полипептид, содержащий первую AD;

[155.] сконструированная клетка по любому из [146] - [154], в которой генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий первую AD, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего первую AD, причем кодируемый гомолог, вариант или производное не содержит первую AD;

[156.] сконструированная клетка по [155], в которой гомолог представляет собой гомолог примата, не являющегося человеком;

[157.] сконструированная клетка по [155], в которой вариант встречается в природе;

[158.] сконструированная клетка по [155] или [157], в которой вариант или производное способны к сигналингу;

[159.] сконструированная клетка по любому из [146] - [158], в которой CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с различными мишенями;

[160.] сконструированная клетка по любому из [146] - [159], в которой CAR содержит 2 ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же AD, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена, (d) связываются с различными AD на одной и той же клетке, или (e) связываются с различными AD на различных клетках;

[161.] сконструированная клетка по любому из [146] - [160], в которой первый ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 или CD137;

[162.] сконструированная клетка по любому из [146] - [160], в которой первый ADBD специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123);

[163.] сконструированная клетка по любому из [146] - [160], в которой первый ADBD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 841-984;

[164.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, CS1, HER2, BCMA, TACI, BAFFR и PDL1;

[165.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с BCMA, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 44-338 и 339;

[166.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с CD123, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[167.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с CD19, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[168.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR

специфически связывается с CD22, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[169.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с CS1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 780-794 и 796;

[170.] сконструированная клетка по любому из [146] - [163], в которой CAR специфически связывается с PDL1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[171.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[172.] сконструированная клетка по [171], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[173.] сконструированная клетка по [171], в которой CAR содержит домен D и scFv

[174.] сконструированная клетка по [171], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[175.] сконструированная клетка по [171], в которой CAR содержит 2 домена D;

[176.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 2 scFv;

[177.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[178.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 ASBD;

[179.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 2 домена D;

[180.] сконструированная клетка по любому из [146] - [170], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 доменов D;

[181.] сконструированная клетка по любому из [146] - [180], в которой внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[182.] сконструированная клетка по любому из [146] - [181], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[183.] сконструированная клетка по любому из [146] - [182], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[184.] сконструированная клетка по любому из [146] - [183], в которой внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[185.] сконструированная клетка по любому из [146] - [184], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[186.] сконструированная клетка по любому из [146] - [184], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[187.] сконструированная клетка по любому из [146] - [186], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[188.] сконструированная клетка по любому из [146] - [186], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[189.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [146] - [188] с клеткой-мишенью;

[190.] способ по [189], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[191.] способ по [189], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[192.] способ доставки иммунного ответ к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [146] - [188] с клеткой-мишенью;

[193.] способ по [192], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[194.] способ по [192], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[195.] способ по любому из [189] - [194], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[196.] способ по любому из [189] - [194], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[197.] способ по любому из [189] - [194], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[198.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188];

[199.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188];

[200.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной

клетки по любому из [146] - [188];

[201.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188];

[202.] способ по [201], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[203.] способ по [201], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[204.] способ по любому из [201] - [203], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[205.] способ по любому из [201] - [203], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[206.] способ по любому из [201] - [205], в котором у субъекта имеется гематологическая злокачественная опухоль;

[207.] способ по любому из [201] - [205], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[208.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188];

[209.] способ по любому из [206] - [208], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[210.] способ по любому из [206] - [208], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[211.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [146] - [188] с адаптером и клеткой-мишенью, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD;

[212.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [146] - [188] с адаптером и клеткой-мишенью, и при этом адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[213.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [146] - [188]

с адаптером и клеткой рака, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке рака;

[214.] способ по любому из [211] - [213], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[215.] способ по любому из [211] - [213], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[216.] способ по любому из [211] - [213], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[217.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[218.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[219.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую CAR и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [146] - [188];

[220.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[221.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества

сконструированной клетки по любому из [146] - [188], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[222.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [146] - [188];

[223.] способ истощения лимфоцитов, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[224.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[225.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [146] - [188];

[226.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[227.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать

вторую AD на клетке-мишени;

[228.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [146] - [188];

[229.] способ по любому из [226] - [228], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[230.] способ по любому из [226] - [228], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[231.] способ по любому из [226] - [230], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[232.] способ по любому из [226] - [230], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[233.] способ по любому из [226] - [232], в котором у субъекта имеется гематологическая злокачественная опухоль;

[234.] способ по любому из [226] - [232], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[235.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[236.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [146] - [188], причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

[237.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [146] - [188];

[238.] способ по любому из [233] - [237], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[239.] способ по любому из [233] - [237], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[240.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[241.] сконструированная клетка по [240], в которой иммунный ответ уничтожает клетку, экспрессирующую вторую AD;

[242.] сконструированная клетка по [240] или [241], в которой вторая AD представляет собой AD CD45 человека;

[243.] сконструированная клетка по [242], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[244.] сконструированная клетка по [242], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[245.] сконструированная клетка по [242], в которой AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[246.] сконструированная клетка по [240] или [241], в которой вторая AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека;

[247.] сконструированная клетка по любому из [240] - [246], в которой первая AD не экспрессируется на клетке-мишени, а вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[248.] сконструированная клетка по любому из [240] - [246], в которой первая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[249.] сконструированная клетка по любому из [240] - [246], в которой первая и вторая AD экспрессируются в одной и той же клетке-мишени;

[250.] сконструированная клетка по любому из [240] - [246], в которой первая и вторая AD экспрессируются в разных клетках-мишенях;

[251.] сконструированная клетка по любому из [240] - [250], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем полипептид, содержащий вторую AD;

[252.] сконструированная клетка по любому из [240] - [250], в которой генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий вторую AD, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего вторую AD, причем кодируемый гомолог, вариант или производное не содержит вторую AD;

[253.] сконструированная клетка по [252], в которой гомолог представляет собой гомолог примата, не являющегося человеком;

[254.] сконструированная клетка по [252], в которой вариант встречается в природе;

[255.] сконструированная клетка по [252] или [254], в которой вариант или производное способны к сигналингу;

[256.] сконструированная клетка по любому из [240] - [255], в которой первый ADBD содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv);

[257.] сконструированная клетка по любому из [240]-[255], в которой первый ADBD содержит связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD);

[258.] сконструированная клетка по любому из [240] - [255], в которой первый ADBD содержит домен D;

[259.] сконструированная клетка по любому из [240] - [258], в которой первый ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 или CD137;

[260.] сконструированная клетка по любому из [240] - [258], в которой первый ADBD специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123);

[261.] сконструированная клетка по любому из [240] - [258], в которой первый ADBD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 841-984;

[262.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 2 или более ADBD;

[263.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[264.] сконструированная клетка по [263], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[265.] сконструированная клетка по [263], в которой CAR содержит домен D и scFv;

[266.] сконструированная клетка по [263], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[267.] сконструированная клетка по [263], в которой CAR содержит 2 домена D;

[268.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 2 scFv;

[269.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[270.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 ASBD;

[271.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 2 домена D;

[272.] сконструированная клетка по любому из [240] - [261], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 доменов D;

[273.] сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a) химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD;

[274.] сконструированная клетка по [273], в которой иммунный ответ уничтожает клетку, экспрессирующую вторую AD;

[275.] сконструированная клетка по [273] или [274], в которой вторая AD

представляет собой AD CD45 человека;

[276.] сконструированная клетка по [275], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[277.] сконструированная клетка по [275], в которой AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[278.] сконструированная клетка по [275], в которой AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[279.] сконструированная клетка по [273] или [274], в которой вторая AD представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека;

[280.] сконструированная клетка по любому из [273] - [279], в которой первая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[281.] сконструированная клетка по любому из [273] - [279], в которой первая и вторая AD экспрессируются в одной и той же клетке-мишени;

[282.] сконструированная клетка по любому из [273] - [279], в которой первая и вторая AD экспрессируются в разных клетках-мишенях;

[283.] сконструированная клетка по любому из [273] - [282], в которой генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем полипептид, содержащий вторую AD;

[284.] сконструированная клетка по любому из [273] - [282], в которой генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий вторую AD, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего вторую AD, причем кодируемый гомолог, вариант или производное не содержит вторую AD;

[285.] сконструированная клетка по [284], в которой гомолог представляет собой гомолог примата, не являющегося человеком;

[286.] сконструированная клетка по [284], в которой вариант встречается в природе;

[287.] сконструированная клетка по [284] или [286], в которой вариант или производное способны к сигналингу;

[288.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой первый ADBD содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv);

[289.] сконструированная клетка по любому из [273]-[287], в которой первый ADBD содержит связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD);

[290.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой первый

ADBD содержит домен D;

[291.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 2 ADBD;

[292.] сконструированная клетка по [291], в которой CAR содержит ASBD и scFv;

[293.] сконструированная клетка по [291], в которой CAR содержит домен D и scFv

[294.] сконструированная клетка по [291], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[295.] сконструированная клетка по [291], в которой CAR содержит 2 домена D;

[296.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 2 scFv;

[297.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 2 ASBD;

[298.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 ASBD;

[299.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 2 домена D;

[300.] сконструированная клетка по любому из [273] - [287], в которой CAR содержит 3, 4 или 5 доменов D;

[301.] сконструированная клетка по любому из [273] - [300], в которой первый ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 или CD137;

[302.] сконструированная клетка по любому из [273] - [300], в которой первый ADBD специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123);

[303.] сконструированная клетка по любому из [273] - [300], в которой первый ADBD содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 841-984;

[304.] сконструированная клетка по любому из [273] - [303], в которой CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с различными мишенями;

[305.] сконструированная клетка по любому из [273] - [303], в которой CAR содержит 2 ADBD, которые (a) являются одинаковыми, (b) связываются с одной и той же AD, (c) связываются с различными AD одного и того же антигена, (d) связываются с различными AD на одной и той же клетке, или (e) связываются с различными AD на различных клетках;

[306.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, TACI, BAFFR и PDL1;

[307.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с BCMA и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 44-338 и 339; или сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с CS1;

[308.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с CD123, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 340-772 и 773;

[309.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с CD19, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

[310.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с CD22, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

[311.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с CS1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 780-794 и 795;

[312.] сконструированная клетка по любому из [273] - [305], в которой CAR специфически связывается с PDL1, и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

[313.] сконструированная клетка по любому из [240] - [312], в которой внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

[314.] сконструированная клетка по любому из [240] - [313], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

[315.] сконструированная клетка по любому из [240] - [314], в которой внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

[316.] сконструированная клетка по любому из [240] - [315], в которой внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

[317.] сконструированная клетка по любому из [240] - [316], в которой внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

[318.] сконструированная клетка по любому из [240] - [316], в которой

внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

[319.] сконструированная клетка по любому из [240] - [318], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку;

[320.] сконструированная клетка по любому из [240] - [318], в которой иммунная эффекторная клетка представляет собой NK-клетку;

[321.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [240] - [320] с клеткой-мишенью;

[322.] способ по [321], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[323.] способ по [321], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[324.] способ доставки иммунного ответ к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [240] - [320] с клеткой-мишенью;

[325.] способ по [324], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45 человека;

[326.] способ по [324], в котором клетка-мишень экспрессирует CD45R0 человека или изоформу CD45RA человека;

[327.] способ по любому из [321] - [326], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[328.] способ по любому из [321] - [326], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[329.] способ по любому из [321] - [326], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[330.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320];

[331.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320];

[332.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320];

[333.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320];

[334.] способ по [333], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[335.] способ по [333], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[336.] способ по любому из [333] - [335], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[337.] способ по любому из [333] - [335], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[338.] способ по любому из [333] - [337], в котором у субъекта имеется гематологическая злокачественная опухоль;

[339.] способ по любому из [333] - [337], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[340.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320];

[341.] способ по любому из [338] - [340], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[342.] способ по любому из [338] - [340], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[343.] способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [240] - [320] с адаптером и клеткой-мишенью, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[344.] способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [240] - [320] с адаптером и клеткой-мишенью, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[345.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по любому из [240] - [320] с адаптером и раковой клеткой, причем адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется

на раковой клетке;

[346.] способ по любому из [343] - [345], в котором приведение в контакт проводят in vitro;

[347.] способ по любому из [343] - [345], в котором приведение в контакт проводят in vivo;

[348.] способ по любому из [343] - [345], в котором приведение в контакт проводят ex vivo;

[349.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[350.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[351.] способ направления иммунного ответа на клетку-мишень у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [240] - [320], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

[352.] способ лечения а пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[353.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий

введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[354.] способ лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [240] - [320], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, связанной с пролиферативным расстройством, раком, аутоиммунным заболеванием, инфекцией или отторжением аллотрансплантата;

[355.] способ истощения лимфоцитов, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[356.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[357.] способ истощения лимфоцитов, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [240] - [320], и при этом вторая AD экспрессируется на лимфоцитарной клетке-мишени;

[358.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются

со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[359.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[360.] способ подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [240] - [320], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с трансплантацией;

[361.] способ по любому из [358] - [360], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга (BMT);

[362.] способ по любому из [358] - [360], в котором трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT);

[363.] способ по любому из [358] - [362], в котором трансплантация представляет собой аутологичную трансплантацию;

[364.] способ по любому из [358] - [362], в котором трансплантация представляет собой аллогенную трансплантацию;

[365.] способ по любому из [358] - [364], в котором у субъекта имеется гематологическая злокачественная опухоль;

[366.] способ по любому из [358] - [364], в котором у субъекта имеется рецидив гематологической злокачественной опухоли;

[367.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

a) введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320]; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества адаптера,содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются со второй AD, причем вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[368.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли,

включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по любому из [240] - [320], причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[369.] способ лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по любому из [240] - [320], и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, ассоциированной с гематологической злокачественной опухолью;

[370.] способ по любому из [358] - [369], в котором гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

[371.] способ по любому из [358] - [369], в котором гематологическая злокачественная опухоль представляет собой ОМЛ, ХЛЛ или множественную миелому;

[372.] выделенный полипептид-адаптер, содержащий (a) антигенную детерминанту (AD) и (b) один или более доменов связывания антигенной детерминанты (ADBD), причем по меньшей мере один ADBD специфически связывается с AD CD45 человека, и при этом приведение в контакт адаптера с клеткой-мишенью, экспрессирующей AD CD45 в присутствии сконструированной клетки по [64] способно направлять иммунный ответ сконструированной клетки на клетку-мишень в анализе in vitro;

[373.] полипептид-адаптер по [372], в котором иммунный ответ уничтожает клетку, экспрессирующую AD CD45;

[374.] полипептид-адаптер по [372] или [373], в котором AD CD45 присутствует в изоформе CD45R0 человека, но не в изоформах CD45RA, CD45RAB или CD45RABC человека;

[375.] полипептид-адаптер по [372] или [373], в котором AD CD45 присутствует в изоформе CD45RA человека, но не в изоформе CD45R0 человека;

[376.] полипептид-адаптер по [372] или [373], в котором AD CD45 присутствует в изоформах CD45R0 и CD45RABC человека;

[377.] полипептид-адаптер по [372] или [373], в которой ADBD конкурирует с

антителом UCHL-1, A6 или ODP4 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro;

[378.] полипептид-адаптер по [372] или [373], который конкурирует с антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2 за связывание с AD CD45 в анализе связывания in vitro.

[0586] Используемый в данном документе термин «CD45» относится к рецептору типа C протеинтирозинфосфатазы (PTPRC), также известному как общий лейкоцитарный антиген (LCA), LY5, B220, L-CA, T200, CD45R, GP180. Термин «CD45» включает варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги. CD45 представляет собой гликозилированный трансмембранный белок типа I, различные изоформы которого экспрессируются на поверхности всех гемопоэтических клеток, кроме эритроцитов и плазматических клеток. CD45 также экспрессируется в лимфомах, B-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе, волосатоклеточном лейкозе и остром нелимфоцитарном лейкозе. CD45 экспрессируется во множественных изоформах в результате альтернативного сплайсинга вариабельных экзонов CD45. Ген CD45 содержит 34 экзона, из которых пептид A, кодируемый экзоном 4, пептид B, кодируемый экзоном 5, а пептид C, кодируемый экзоном 6, альтернативно сплайсированы для получения различных изоформ. Изоформа CD45R, содержащая пептиды A, B и C, является самой длинной. Изоформа CD45RO, в которой отсутствуют пептиды A, B и C, является самой короткой. Изоформы CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RAB, CD45RAC и CD45RBC содержат соответствующие комбинации пептидов A, B и C. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность CD45RABC человека, содержащая N-концевую сигнальную последовательность из 25 аминокислотных остатков (MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTG, SEQ ID NO: 1101), имеет номер доступа Genbank NP_002829.3 (SEQ ID NO: 1102). Пептиды A, B и C соответствуют остаткам 34-99, 100-146 и 147-194 SEQ ID NO: 1102 соответственно. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность CD45RO человека, содержащая N-концевую сигнальную последовательность из 25 аминокислотных остатков SEQ ID NO: 1101, имеет номер доступа Genbank NP_563578.2 (SEQ ID NO: 1103).

[0587] Только изоформы CD45RA, CD45RO, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC и CD45RABC традиционно идентифицируются у людей. CD45RA экспрессируется на нативных T-клетках. Изоформа CD45RO экспрессируется на активированных и T-клетках памяти, некоторых подгруппах B-клеток, активированных моноцитах/макрофагах и гранулоцитах. CD45RB представляет собой гликопротеин размером 220 кДа, экспрессируемый на периферических B-клетках, интактных T-клетках, тимоцитах, слабо на макрофагах и дендритных клетках. Когда T-клетки становятся активированными и переходят от нативных к клеткам памяти, экспрессия CD45RB понижается. Кроме того,

функционально различные подмножества $CD4^+$ Т-клеток, которые секретируют различные профили цитокинов, могут быть разделены по интенсивности CD45RB.

[0588] Внеклеточный домен различных изоформ CD45 содержит перекрывающиеся наборы антигенных детерминант. CD45 реактивные моноклинальные антитела были классифицированы на основании их специфичности в отношении различных изоформ. Антитело против CD45, используемое в данном описании, относится к антителу, которое специфически связывается с изоформами CD45RO, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC и CD45RABC. Антитело против CD45RA, используемое в данном описании, относится к антителу, которое специфически связывается с изоформами CD45RA, CD45RAB или CD45RABC, но не связывается с CD45RB или CD45RO. Антитела против CD45RA включают, без ограничения, 4KB5, MB1, KiB3, MT2. Антитело против CD45RB, используемое в данном описании, относится к антителу, которое специфически связывается с CD45RB, CD45RAB, CD45RBC или CD45RABC, но не связывается с CD45RA и CD45RO. Антитело против CD45RO, используемое в данном документе, относится к антителу, которое специфически связывается с CD45RO, но не связывается с другими изоформами. CD45RO-специфические антитела включают, без ограничения, UCHL1, A6, OPD4. В некоторых вариантах осуществления CD45-специфический домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), раскрытый в данном документе, специфически связывается с CD45RO, но не связывается с другими изоформами CD45. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном CD45-специфический ADBD специфически связывается с CD45RA, CD45RAB и CD45RABC, но не связывается с другими изоформами CD45. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе CD45-специфический ADBD специфически связывается со всеми изоформами CD45. Специфичное для типа клеток гликозилирование CD45 способствует образованию антигенных детерминант CD45 человека. Например, дифференциальная экспрессия антигенной детерминанты, связанной антителом $CD45RB^{MEM55}$ регулируется специфическим для типа клеток О-связанным гликозилированием во время развития В-клеток. Koethe et al., Journal of Leukocyte Biology, 90(1): 5-19. Экспрессия антигенной детерминанты, связанной антителами UCHL1 и A6, также зависит от гликозилирования изоформы CD45RO. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе CD45-специфический ADBD специфически связывается с зависимой от гликозилирования антигенной детерминантой CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления раскрытый в данном документе CD45-специфический ADBD специфически связывается с зависимой от гликозилирования антигенной детерминантой CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления

раскрытый в данном документе CD45-специфический ADBD специфически связывается с зависимой от гликозилирования антигенной детерминантой CD45RO человека.

[0589] Используемый в данном документе термин «CD45 примата, не являющегося человеком», относится к ортологу CD45 человека от примата. В некоторых вариантах осуществления CD45 примата, не являющегося человеком, представляет собой CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность макака резуса (Macaca mulatta) CD45RABC, содержащей N-концевую сигнальную последовательность, которая имеет номер доступа Genbank XP_014976209 (SEQ ID NO: 1104). В некоторых вариантах осуществления CD45 примата, не являющегося человеком, представляет собой CD45 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность яванского макака (Macaca fascicularis) CD45RABC, содержащей N-концевую сигнальную последовательность, которая имеет номер доступа Genbank XP_005540386 (SEQ ID NO: 1105). Из-за различий в их первичной аминокислотной последовательности CD45 человека и CD45 примата, не являющегося человеком, содержат различные наборы антигенных детерминант. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе специфический для CD45 человека ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой, которая также присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе специфический для CD45 человека ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой, которая не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе специфический для CD45 человека ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой, которая не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе специфический для CD45 человека ADBD специфически связывается с антигенной детерминантой, которая не присутствует в CD45 яванского макака.

[0590] В некоторых вариантах осуществления AD (например, в адаптере и/или в клетке-мишени) представляет собой эпитоп CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах

осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RO человека. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0591] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой зависящий от гликозилирования эпитоп CD45.

[0592] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0593] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0594] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD26. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все

аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1113.

[0595] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD30. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 19-379 SEQ ID NO: 1114.

[0596] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD33. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 18-259 SEQ ID NO: 1115.

[0597] В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD38. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 43-300 SEQ ID NO: 1116.

[0598] В некоторых вариантах осуществления композиций и способов, раскрытых в данном документе, ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой, экспрессируемой на поверхности иммунных эффекторных клеток. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака

резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD26, CD30, CD33 или CD38 примата, не являющегося человеком, соответственно. В некоторых вариантах осуществления ADBD обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD26, CD30, CD33 или CD38 макака резуса или яванского макака, соответственно.

[0599] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который

обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD45RO человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD26, CD30, CD33 или CD38 примата, не являющегося человеком, соответственно. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой полипептид на основе домена D, который обладает способностью связываться с антигенной детерминантой CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, но не обладает способностью связываться с гомологом CD26, CD30, CD33 или CD38 макака резус или яванского макака, соответственно.

[0600] В некоторых вариантах осуществления ADBD (например, адаптера и/или CAR) специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах

осуществления ADBD специфически связывается с AD ECD CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0601] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с зависимым от гликозилирования эпитопом CD45 человека.

[0602] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0603] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0604] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается

с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0605] В некоторых вариантах осуществления ADBD конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0606] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD26. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1113.

[0607] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD30. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 19-379 SEQ ID NO: 1114.

[0608] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD33. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 18-259 SEQ ID NO: 1115.

[0609] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD38. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 43-300 SEQ ID NO: 1116.

[0610] В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0611] В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит фрагмент антитела, который является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит фрагмент антитела, который является достаточным для обеспечения распознавания и специфического связывания с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0612] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv,

который (например, адаптера и/или CAR) специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD ECD CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет

собой scFv, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0613] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с зависимым от гликозилирования эпитопом CD45 человека.

[0614] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0615] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0616] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0617] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0618] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой scFv, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0619] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой SDAB, которая специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах

осуществления ADBD представляет собой SDAB, которая специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0620] В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит антитело человека или его фрагмент, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит антитело человека или его фрагмент, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0621] В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит гуманизированное антитело или его фрагмент, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD содержит гуманизированное антитело или его фрагмент, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0622] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой ASBD, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой ASBD, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0623] В некоторых вариантах осуществления ASBD специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0624] В некоторых вариантах осуществления ASBD специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0625] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который (например, адаптера и/или CAR) специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет

собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD ECD CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0626] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с зависимым от гликозилирования эпитопом CD45 человека.

[0627] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически

связывается с CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0628] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0629] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0630] В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD представляет собой домен D, который конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0631] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен D, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0632] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой связывающий домен на основе каркаса домена Z, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой связывающий домен на основе каркаса домена Z, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0633] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе DARPin, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе DARPin, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0634] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе аднектина, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе аднектина, который специфически связывается с AD CD26,

CD30, CD33 или CD38 человека.

[0635] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе липокалина, аффилина или антикалина, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе липокалина, аффилина или антикалина, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0636] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса авимера, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса авимера, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0637] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса финомера, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса финомера, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0638] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса кноттина, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса финомера, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0639] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса Кунитца, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе каркаса Кунитца, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0640] В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе домена WW, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ASBD представляет собой домен связывания AD на основе домена WW, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0641] В данном документе предложены многодоменные растворимые белки-адаптеры. Адаптер содержит антигенную детерминанту (AD) (например, как описано в Разделе II) и домен связывания антигенной детерминанты (ADBD) (например, как описано

в Разделе III). Адаптер может дополнительно содержать дополнительные AD, дополнительные ADBD и/или другие дополнительные домены (например, как описано в Разделе V). В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0642] В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD, которая представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит AD, которая представляет собой AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0643] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп ECD CD45RO человека. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В

дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В дополнительных вариантах осуществления AD в адаптере содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0644] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой зависящий от гликозилирования эпитоп CD45 человека.

[0645] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0646] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека, который связывается антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD45 человека, который связывается антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0647] В некоторых вариантах осуществления AD в адаптере представляет собой эпитоп CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0648] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD ECD CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных

остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0649] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с зависимым от гликозилирования эпитопом CD45 человека.

[0650] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0651] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0652] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который

связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0653] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0654] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере специфически связывается с эпитопом CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0655] В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, ScFv, связывающий домен альтернативного каркаса, домен D, рецептор Т-клеток или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в адаптере может представлять собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент, ScFv, связывающий домен альтернативного каркаса, домен D, рецептор Т-клеток или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека.

[0656] В некоторых вариантах осуществления адаптер является биспецифическим. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с AD CD45, и ADBD, который связывается со второй AD. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который связывается с первой AD CD45, и ADBD, который связывается со второй AD CD45.

[0657] Как предусмотрено в данном документе, химерные антигеные рецепторы (CAR) представляют собой мультидоменные белки, которые содержат внеклеточный домен, содержащий ADBD, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, как описано в Разделе VI).

[0658] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах

осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD ECD CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD, содержащей 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0659] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с зависимым от гликозилирования эпитопом CD45 человека.

[0660] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0661] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с тем же эпитопом CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0662] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с эпитопом CD45 человека, который перекрывается с эпитопом, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0663] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR конкурирует с эталонным антителом за связывание с CD45 человека в анализе связывания in vitro, в котором эталонное антитело представляет собой 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0664] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD CD26. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 29-766 SEQ ID NO: 1113.

[0665] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD CD30. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 19-379 SEQ ID NO: 1114.

[0666] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD CD33. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 18-259 SEQ ID NO: 1115.

[0667] В некоторых вариантах осуществления ADBD в CAR специфически связывается с AD CD38. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки из остатков 43-300 SEQ ID NO: 1116.

[0668] В некоторых вариантах осуществления CAR, предложенный в данном документе, содержит ABDB, который специфически связывается с AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления CAR, предложенный в данном документе, содержит

ABDB, который специфически связывается с AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления CAR, предложенный в данном документе, содержит ADBD, который специфически связывается с p26 AFP или его вариантом (например, полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 или 1123).

[0669] Чтобы избежать или уменьшить вероятность того, что клетки CAR, раскрытые в данном документе, нацелены на иммунный ответ (например, уничтожение) на самих себя, клетка CAR может быть генетически модифицирована для уменьшения или устранения экспрессии одной или более AD, на которые нацелена клетка CAR, непосредственно посредством CAR, раскрытый в данном документе, или косвенно через адаптер, раскрытый в данном документе. Например, клетка CAR, раскрытая в данном документе, с ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, или клетка CAR, раскрытая в данном документе, подходящая для использования в сочетании с адаптером, содержащим ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, может быть сконструирована, чтобы уменьшить или элиминировать экспрессию AD CD45 человека, распознаваемой ADBD. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[0670] В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию одной AD, связанной с CAR или адаптером, раскрытым в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию более чем одной AD, связанной с CAR или адаптером, раскрытым в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, клетка CAR содержит более чем одну генетическую модификацию, которая элиминирует или устраняет экспрессию более чем одной AD, связанной с CAR или адаптером, раскрытым в данном документе. В некоторых вариантах осуществления более чем одна AD состоит из одного антигена. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR представляет собой иммунную эффекторную клетку человека.

[0671] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация снижает экспрессию AD на около 50 %, около 60 %, около 70 %, около 80 %, около 90 %, около 95 % по сравнению с контрольной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация элиминирует экспрессию AD.

[0672] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация

снижает экспрессию полипептида, содержащего AD на около 50 %, около 60 %, около 70 %, около 80 %, около 90 %, около 95 % по сравнению с контрольной клеткой без генетической модификации. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация элиминирует экспрессию полипептида, содержащего AD. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека.

[0673] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем AD, которая элиминирует экспрессию AD. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека.

[0674] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего полипептид, содержащий AD, нуклеотидной последовательности кодирующей гомолог, вариант или производное полипептида, содержащего AD, причем кодированный гомолог, вариант или производное не содержат AD. В некоторых вариантах осуществления гомолог представляет собой не относящийся к человеку гомолог приматов. В некоторых вариантах осуществления гомолог получен из макака-резуса. В некоторых вариантах осуществления гомолог происходит от яванского макака. В некоторых вариантах осуществления вариант представляет собой встречающийся в природе вариант. В некоторых вариантах осуществления вариант представляет собой вариант сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления вариант имеет измененный характер гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления вариант или производное способны сигналингу. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой AD CD45 человека.

[0675] Генетическая модификация может уменьшить или устранить экспрессию любой AD, для которой желательно связать CAR или адаптер, например, любой из AD, описанных в Разделе IIa.

[0676] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп внеклеточного домена (ECD) CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RA человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RB человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RAB человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RBC человека. В некоторых вариантах осуществления AD

представляет собой эпитоп ECD CD45RAC человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RABC человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп ECD CD45RO человека. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1106. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1107. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1108. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1109. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1110. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1111. В дополнительных вариантах осуществления AD содержит 5-25, 5-50, 5-75, 5-100, 5-125 или 5-150 аминокислотных остатков, более 150 аминокислотных остатков или все аминокислотные остатки SEQ ID NO: 1112.

[0677] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека, которая представляет собой зависимым от гликозилирования эпитоп CD45 человека.

[0678] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который не присутствует в CD45 яванского макака.

[0679] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой эпитоп CD45 человека, который связан антителом UCHL-1, A6 или ODP4. В некоторых вариантах осуществления AD представляет собой

эпитоп CD45 человека, который связан антителом 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 или MT2.

[0680] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой делецию, вставку или замену в гене или его фрагменте, кодирующем CD45 человека, которая элиминирует экспрессию AD CD45.

[0681] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего CD45 человека, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное CD45 человека, где закодированный гомолог, вариант или производное не содержат AD CD45 человека; В некоторых вариантах осуществления гомолог представляет собой не относящийся к человеку гомолог приматов. В некоторых вариантах осуществления гомолог представляет собой CD45 макака резуса. В некоторых вариантах осуществления гомолог представляет собой CD45 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления вариант представляет собой встречающийся в природе вариант CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления вариант CD45 представляет собой вариант сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления вариант CD45 имеет измененный характер гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления вариант или производное способны сигналингу.

[0682] В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация уменьшает или элиминирует экспрессию CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация элиминирует экспрессию CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления генетическая модификация представляет собой замену гена или его фрагмента, кодирующего CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, нуклеотидной последовательностью, кодирующей гомолог, вариант или производное CD26, CD30, CD33 или CD38, причем гомолог, вариант или производное не содержат AD, на которую нацелен CAR или адаптер, описанные в данном документе.

[0683] Получение клеток CAR, содержащих генетическую модификацию, пригодную для применения на практике предложенных способов, может осуществляться с использованием различных стандартных методов для методик рекомбинантной ДНК,

генетических манипуляций и редактирования генома, известных в данной области техники. Генетически модифицированные клетки CAR, описанные в данном документе, которые не экспрессируют AD, могут обычно получаться с использованием любых подходящих способов, известных в данной области техники, включая, например, миРНК, мшРНК, CRISPR, TALEN и/или ZFN. Способы генетической манипуляции с клетками CAR описаны, например, в публикации патентной заявки США 20170204372, включенной в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

[0684] В данном документе описаны способы применения, включающие приведение в контакт клетки-мишени,с клеткой CAR (например, как описано выше в Разделе VII) и адаптером (например, как описано выше в Разделе V) или композицией (например, как описано выше в Разделе VIII). В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления CAR или адаптер содержит ADBD, который специфически связывается с AD CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека.

[0685] Например, в одном варианте осуществления способ доставки иммунного ответа к клетке-мишени включает приведение в контакт клетки-мишени с любой из композиций, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VIII). В другом варианте осуществления способ уничтожения клетки-мишени включает приведение в контакт клетки-мишени с любой из композиций, описанных в данном документе (например, как описано в Разделе VIII). Используемый в данном документе термин «приведение в контакт» может относиться к приведению в контакт клетки-мишени in vitro (например, в культуре клеток) или приведение в контакт клетки-мишени in vivo (например, у пациента). В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45.

[0686] В предложенных в данном документе способах уничтожения клетки-мишени клетка-мишень может быть клеткой иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах

осуществления клетка-мишень представляет собой нативную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти, экспрессирующую CD45RO.

[0687] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RO. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RAB. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RAC. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RBC. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RABC. В некоторых вариантах осуществления CD45 представляет собой CD45 человека.

[0688] В некоторых вариантах осуществления композиций и способов, раскрытых в данном документе, мишень представляет собой антигенную детерминанта CD45 человека. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD45 человека, которая отсутствует в гомологе CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO человека, которая отсутствует в гомологе CD45 примата, не являющегося человеком. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD45 человека, которая отсутствует в гомологе CD45 макака резуса или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD26, CD30, CD33 или CD38 человека. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, которая отсутствует в гомологе CD26, CD30, CD33 или CD38 примата, не являющегося человеком, соответственно. В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой антигенную детерминанту CD26, CD30, CD33 или CD38 человека, которая отсутствует в гомологе CD26, CD30, CD33 или CD38 макака резуса или яванского макака, соответственно.

[0689] В некоторых вариантах осуществления композиций и способов, раскрытых в данном документе, клетка-мишень может представлять собой клетку, экспрессирующую CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень может представлять собой клетку, экспрессирующую CD45R, CD45RA, CD45RB или CD45RO. В

некоторых вариантах осуществления клетка-мишень может представлять собой клетку, экспрессирующую CD26, CD30, CD33 или CD38.

[0690] В данном документе описаны способы доставки иммунного ответа к клетке-мишени у пациента и/или уничтожения клетки-мишени у пациента, включающие введение адаптера (как описано в данном документе (например, как описано в Разделе V выше)) и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в Разделе VII) пациенту. В данном документе также описаны способы лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, включающие введение адаптера, описанного в данном документе (например, как описано в Разделе V), и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в Разделе VII) пациенту. В конкретных вариантах осуществления в данном документе предложены способы лечения гематологической злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания, включающие введение адаптера, описанного в данном документе (например, как описано в Разделе V), и/или клетки CAR, описанной в данном документе (например, как описано в Разделе VII) пациенту. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления CAR или адаптер содержит ADBD, который специфически связывается с AD CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45.

[0691] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой нативную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти, экспрессирующую CD45RO.

[0692] В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RO. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RA. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RAB. В

некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RAC. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RBC. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RABC. В некоторых вариантах осуществления CD45 представляет собой CD45 человека.

[0693] В одном варианте осуществления способов уничтожения клетки-мишени у пациента или способов перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента пациенту был поставлен диагноз аутоиммунное заболевание или расстройство, а клетка-мишень представляет собой клетку иммунной системы, экспрессирующую AD CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой В-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой Т-клетку памяти. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень экспрессирует CD45RO.

[0694] В одном варианте осуществления способы, описанные в данном документе, пригодны для обработки или подготовки пациента к трансплантации костного мозга (BMT) или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы уничтожения клетки-мишени у пациента или способы перенаправления уничтожения клетки-мишени у пациента, предложенные в данном документе, подготавливают субъекта для BMT или HSCT. В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в данном документе, подготавливают субъекта для HSCT. В некоторых вариантах осуществления HSCT представляет собой аутологичную HSCT. В некоторых вариантах осуществления способы подготовки пациента, раскрытые в данном документе, не включают химиотерапию высокими дозами или облучение всего тела (TBI). В некоторых вариантах осуществления способы подготовки, раскрытые в данном документе, включают химиотерапию пониженной интенсивности. В некоторых вариантах осуществления способы подготовки, раскрытые в данном документе, включают облучение всего организма. В некоторых вариантах осуществления пациент старше 65 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент болен раком. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет рецидивирующую гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления гематологическая злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) или множественную миелому (ММ). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аутоиммунное заболевание или расстройство. В некоторых вариантах

осуществления аутоиммунное заболевание или расстройство представляет собой диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона или язвенную болезнь.

[0695] В одном варианте осуществления способов подготовки пациента к HSCT у пациента была диагностирована гематологическая злокачественная опухоль, а клетка-мишень представляет собой клетку, экспрессирующую AD CD45. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят (a) сконструированную иммунную эффекторную клетку человека, содержащую (i) химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), и (ii) генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке и (b) адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека.

[0696] В данном документе предложены промышленные изделия, включая наборы, содержащие адаптер, клетки CAR и/или композиции клетка CAR/адаптер. Изделие может содержать контейнер и размещенную с контейнером или находящуюся на нем этикетку или вкладыш в упаковку. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы или шприцы. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит один или более адаптеров, клеток CAR, нуклеиновых кислот, кодирующих адаптер и/или векторов или клеток-хозяев по данному изобретению. Этикетка или вкладыш в упаковку могут включать инструкции для введения пациенту адаптера, клетки CAR и/или композиции клетка CAR/адаптер. Такие наборы находят применение, включая, помимо прочего, терапевтические применения адаптера, клетки CAR и/или композиций CAR/адаптер. В некоторых

вариантах осуществления CAR содержит ADBD, который специфически связывается с AD CD45. В некоторых вариантах осуществления адаптер содержит ADBD, который специфически связывается с AD CD45. В некоторых вариантах осуществления клетка CAR содержит генетическую модификацию, которая уменьшает или элиминирует экспрессию AD CD45.

[0697] Различные варианты осуществления изобретения далее будут проиллюстрированы посредством описания экспериментов в соответствии с ним. Следующие примеры приведены для облегчения повторения раскрытых вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом остальную часть описания. В примерах ссылка делается на приложенные фигуры.

Примеры

Пример 1. Иллюстративные домены D и AD

Таблица 3. Иллюстративные домены D

SEQ ID NO:	Последовательность домена D	Мишень	ИФА_сред
44	MGSWYEFSWRLQAIHQRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRGALQAYRHN	BCMA	9,4868
45	MGSWHEFTWRLIAIQQRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRAYAAGIRHHLQAYRHN	BCMA	17,125
46	MGSWREFAWRLVAINSRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAASIRDGLQAYRHN	BCMA	9,66
47	MGSWHEFAWRLQAINQRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAHIRNGLQAYRHN	BCMA	13,14
48	MGSWNEFAWRLTAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAGIRDNLQAYRHN	BCMA	18,28
49	MGSWTEFAWRLQAIHQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVYAAKIRISLQAYRHN	BCMA	18,71
50	MGSWIEFAWRLQAIHQRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREYAANIRDSLQAYRHN	BCMA	18,97
51	MGSWHEFTWRLVAIQQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRKFAAKIRYELQAYRHN	BCMA	19,51
52	MGSWHEFTWRLIAIRERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREYAASIRNMLQAYRHN	BCMA	12,99
53	MGSWIEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	9,92

	ESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAYRHN		
54	MGSWVEFSWRLEAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRSYAARIRQELQAYRHN	BCMA	19,14
55	MGSWVEFSWRLEAIRQRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRKYAARIRGELQAYRHN	BCMA	21,3
56	MGSWVEFAWRLTAIDQRLSALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRFYAAKIRSHLQAYRHN	BCMA	8,43
57	MGSWVEFAWRLEAIKQRLTALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRLYAAKIRRVLQAYRHN	BCMA	8,9
58	MGSWVEFAWRLTAIHTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRKYAAKIRKQLQAYRHN	BCMA	6,08
59	MGSWTEFAWRLEAINQRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGKPEVEALRAYAAKIRTRLQAYRHN	BCMA	15,148
60	MGSWSEFAWRLEAIHQRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRLFAAQIRENLQAYRHN	BCMA	18,04
61	MGSWNEFAWRLIAINQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRHFAANIRNDLQAYRHN	BCMA	11,53
62	MGSWTEFAWRLIAIDQRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRELAAEIRFHLQAYRHN	BCMA	8,55
63	MGSWSEFMNRLDAITYRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRHYAAQIRDSLQAYRHN	BCMA	12,9
64	MGSWTEFMERLDAISYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDYAAIIRNSLQAYRHN	BCMA	9,87
65	MGSWAEFMDRLDAITYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRGYAAIIRSELQAYRHN	BCMA	10,83
66	MGSWIEFQERLDAIFYRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRDAAATIRRQLQAYRHN	BCMA	18,58
67	MGSWIEFQQRLDAIFYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRDMAAIIRKQLQAYRHN	BCMA	20,02
68	MGSWYEFQSRLDAIFYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREAAASIRTQLQAYRHN	BCMA	14,08
69	MGSWSEFIDRLDAITYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVENLRWYAGVIREQLQAYRHN	BCMA	10,18
70	MGSWSEFYDRLYAINQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	5,98

	ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAAFIRAQLQAYRHN		
71	MGSWYEFYDRLDAIVHRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRWYAAMIRVRLQAYRHN	BCMA	14,68
72	MGSWVEFQDRLEAITDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAMIRVILQAYRHN	BCMA	8,8783
73	MGSWVEFQERLMAISDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRYTLQAYRHN	BCMA	6,7
74	MGSWFEFQHRLEAISMRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAYIRVVLQAYRHN	BCMA	4,05
75	MGSWVEFQSRLEAIATRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAWIRMMLQAYRHN	BCMA	18,008
76	MGSWEEFQYRLGAIAARLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAMIRFMLQAYRHN	BCMA	3,11
77	MGSWYEFQVRLQAISWRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNHEVEELRIQAALIRVMLQAYRHN	BCMA	14,23
78	MGSWVEFRSRLEAISNRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRTTAALIRVYLQAYRHN	BCMA	3,04
79	MGSWVEFKARLEAISSRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVYLQAYRHN	BCMA	8,7071
80	MGSWSEFYTRLEAINNRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIYLQAYRHN	BCMA	3,66
81	MGSWAEFYHRLDAISSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYTAALIRIYLQAYRHN	BCMA	4,31
82	MGSWTEFASRLVAIRQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	7,99
83	MGSWSEFDQRLAAIYQRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,72
84	MGSWVEFHNRLSAISDRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,36
85	MGSWNEFEDRLSAISARLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVMLQAYRHN	BCMA	4,09
86	MGSWVEFEYRLVAIFDRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVMLQAYRHN	BCMA	7,63
87	MGSWVEFQGRLGAIHERLQALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	3,8343

	FESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRVFLQAYRHN		
88	MGSWYEFSMRLSAIWERLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRFYLQAYRHN	BCMA	7,12
89	MGSWTEFSQRLGAISERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFMLQAYRHN	BCMA	4,15
90	MGSWTEFHDRLEAITHRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALLRVFLQAYRHN	BCMA	5,79
91	MGSWTEFEHRLEAIAGRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAALIRFWLQAYRHN	BCMA	6,34
92	MGSWTEFANRLEAINARLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFSAALIRVYLQAYRHN	BCMA	6,42
93	MGSWEEFDRRLYAIARRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVWLQAYRHN	BCMA	8,85
94	MGSWIEFHQRLEAIVTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAALIRVFLQAYRHN	BCMA	8
95	MGSWSEFYDRLKAIADRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRTEAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	8,215
96	MGSWWEFEDRLSAIMERLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRYRAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	10,39
97	MGSWVEFEERLAAIATRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWRAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	16,29
98	MGSWSEFRGRLQAIHSRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYSAAIIRIYLQAYRHN	BCMA	7,585
99	MGSWTEFRDRLGAIYHRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYQAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	6,7
100	MGSWVEFYHRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYVAAVIRYRLQAYRHN	BCMA	7,8
101	MGSWVEFYDRLEAIRYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYIAAVIRYRLQAYRHN	BCMA	5,636
102	MGSWVEFYDRLAAIRKRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFRAALIRIWLQAYRHN	BCMA	9,76
103	MGSWEEFSERLEAISIRLRALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEELRVSAAIIRVWLQAYRHN	BCMA	11,26
104	MGSWSEFSDRLHAISDRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	6,3725

	ESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIRVWLQAYRHN		
105	MGSWIEFSHRLEAIVDRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRNTAAIIRVYLQAYRHN	BCMA	18,67
106	MGSWEEFSDRLEAILRRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAYRHN	BCMA	9,08
107	MGSWMEFSHRLDAIHERLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRFAAAIIRVQLQAYRHN	BCMA	6,3
108	MGSWSEFQQRLHAIRTRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	11,615
109	MGSWYEFQNRLGAINRRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAIIRVMLQAYRHN	BCMA	4,68
110	MGSWQEFTGRLHAIRHRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFEAAYIRVWLQAYRHN	BCMA	3,315
111	MGSWTEFDHRLGAIWERLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIFLQAYRHN	BCMA	9,54
112	MGSWTEFHVRLSAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAIIRIVLQAYRHN	BCMA	23,62
113	MGSWNEFDNRLQAIWDRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRFHAAMIRITLQAYRHN	BCMA	9,87
114	MGSWTEFHERLQAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAIIRLYLQAYRHN	BCMA	12,066
115	MGSWNEFSGRLTAIKDRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRFRAAVIRLWLQAYRHN	BCMA	3,39
116	MGSWVEFDERLVAIWFRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRARAAYIRIWLQAYRHN	BCMA	8,96
117	MGSWSEFGQRLSAIWERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRADAAFIRIWLQAYRHN	BCMA	14,01
118	MGSWYEFEDRLVAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYNAAFIRGALQAYRHN	BCMA	4,93
119	MGSWYEFGDRLSAIWERLAALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRTHAAEIRTILQAYRHN	BCMA	8,895
120	MGSWHEFYYRLEAIEQRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIYLQAYRHN	BCMA	3,73
121	MGSWSEFEERLAAIGSRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	4,85

	ESELQAYKGKGNPEVETLRFDAALIRIYLQAYRHN		
122	MGSWLEFHYRLHAIQFRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRHIAALIRNQLQAYRHN	BCMA	12,749
123	MGSWQEFYNRLEAIHMRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRSDAAPIRDVLQAYRHN	BCMA	6,47
124	MGSWNEFHHRLWAIFDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRKMAAGIRGGLQAYRHN	BCMA	3,88
125	MGSWYEFHYRLKAINDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRYSAAMIRHKLQAYRHN	BCMA	6,04
126	MGSWTEFHQRLGAIHARLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRFSAAFIRLKLQAYRHN	BCMA	8,87
127	MGSWFEFQYRLEAIFYRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGKPEVEELRVRAALIRHLLQAYRHN	BCMA	17,31
128	MGSWVEFHARLDAIYTRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRVLAAHIRISLQAYRHN	BCMA	3,8
129	MGSWVEFGTRLSAIYNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRFEAAIIRIMLQAYRHN	BCMA	15,425
130	MGSWVEFTHRLDAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRHEAAVIREELQAYRHN	BCMA	13,917
131	MGSWVEFHGRLAAIYVRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRYHAAMIRRNLQAYRHN	BCMA	4
132	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRDDAALIRLLLQAYRHN	BCMA	8,93
133	MGSWVEFDRRLVAIYIRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYDAATIRETLQAYRHN	BCMA	8
134	MGSWLEFDRRLTAIYLRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREDAAMIRDMLQAYRHN	BCMA	9,82
135	MGSWIEFDRRLLAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRADAAKIRMELQAYRHN	BCMA	13,72
136	MGSWIEFDRRLIAIWIRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVESLRSDAADIRQKLQAYRHN	BCMA	9,45
137	MGSWVEFDRRLIAIWVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRSDAAMIREHLQAYRHN	BCMA	5,77
138	MGSWYEFHTRLIAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	4,06

	ESELQAYKGKGNPEVEWLRGDAAKIRGYLQAYRHN		
139	MGSWSEFSTRLSAIYVRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRNKAASIRKTLQAYRHN	BCMA	5,35
140	MGSWVEFRYRLGAIYHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDRAATIRRLLQAYRHN	BCMA	10,81
141	MGSWNEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRAHAAIIRSVLQAYRHN	BCMA	4,6967
142	MGSWHEFRNRLGAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRARAAMIRSVLQAYRHN	BCMA	3,4936
143	MGSWTEFYQRLEAINFRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRDKAALIRLMLQAYRHN	BCMA	6,955
144	MGSWNEFYNRLHAINLRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAIIRQALQAYRHN	BCMA	3,004
145	MGSWEEFYGRLSAIQDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRMHAAVIRRALQAYRHN	BCMA	3,28
146	MGSWGEFNLRLVAIHVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRSQAANIRAQLQAYRHN	BCMA	12,81
147	MGSWGEFSDRLEAINERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRWQAAFIRANLQAYRHN	BCMA	4,26
148	MGSWMEFQGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQAYRHN	BCMA	8,32
149	MGSWMEFEGRLPAILARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRWMLQAYRHN	BCMA	3,93
150	MGSWFEFQNRLQAILFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRDKAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	5,3933
151	MGSWVEFDMRLQAILERLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDSAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	23,525
152	MGSWVEFNARLDAILFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	13,52
153	MGSWMEFNVRLRAILDRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	15,59
154	MGSWIEFDTRLAAIVHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	13,948
155	MGSWIEFDYRLKAILHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	11,877

	ESELQAYKGKGNPEVEGLRDKAAYIRFLLQAYRHN		
156	MGSWYEFEDRLLAIKVRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRDQAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	17,613
157	MGSWYEFQDRLSAITTRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	10,085
158	MGSWEEFDDRLNAIVYRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRDQAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	18,64
159	MGSWVEFEQRLHAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGGGNPEVENLRDQAAYIRFMLQAYRHN	BCMA	17,747
160	MGSWVEFEWRLEAIVVRLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	14,95
161	MGSWYEFEHRLKAIVSRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRDKAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	4,55
162	MGSWMEFKHRLAAITFRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDKAAYIRLLLQAYRHN	BCMA	6,06
163	MGSWMEFEGRLHAIKRRLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDQAAYIRLLLQAYRHN	BCMA	7,335
164	MGSWSEFVFRLDTIKSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRDQAAYIRLMLQAYRHN	BCMA	19,86
165	MGSWYEFDERLSAIKLRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRAQAAYIRAILQAYRHN	BCMA	16,94
166	MGSWMEFDERLWAIKKRLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRHQAAYIRMLLQAYRHN	BCMA	9,526
167	MGSWHEFDGRLSAIKRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAYIRYMLQAYRHN	BCMA	5,4
168	MGSWYEFDGRLQAIIARLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRFRAAYIRWILQAYRHN	BCMA	3,29
169	MGSWFEFDKRLYAIIHRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRYKAAIIRLYLQAYRHN	BCMA	11,82
170	MGSWVEFDNRLYAIVDRLRALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRQKAAYIRLILQAYRHN	BCMA	11,717
171	MGSWIEFHQRLNAIFNRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRHHAAYIREMLQAYRHN	BCMA	7,3417
172	MGSWNEFRLRLWAITERLRALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	3,8718

	FESELQAYKGKGNPEVECLRAEAAWIRTMLQAYRHN		
173	MGSWYEFWLRLSAISYRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKEAAEIRSWLQAYRHN	BCMA	14,465
174	MGSWYEFQLRLWAIHWRLIALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRMRAAEIRNELQAYRHN	BCMA	20,59
175	MGSWYEFAHRLEAIEWRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRQYAAAIRNYLQAYRHN	BCMA	9,48
176	MGSWYEFDTRLGAIRNRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRFQAAYIRFLLQAYRHN	BCMA	13,934
177	MGSWYEFWVRLTAIRWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREQAASIRWVLQAYRHN	BCMA	5,72
178	MGSWFEFDRRLKAIDRRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRMQAAIIRNYLQAYRHN	BCMA	6,1625
179	MGSWVEFWERLDAIDNRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRWHAAYIRGYLQAYRHN	BCMA	11,42
180	MGSWAEFWDRLDAIDSRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREWAAYIRGYLQAYRHN	BCMA	18,22
181	MGSWAEFDLRLRAIAKRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRLDAAYIRGVLQAYRHN	BCMA	4,09
182	MGSWSEFWDRLYAIRIRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAARIRNWLQAYRHN	BCMA	12,52
183	MGSWSEFWFRLGAIRNRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRDVAAHIRHWLQAYRHN	BCMA	14,93
184	MGSWSEFNDRLDAIRWRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAATIRYRLQAYRHN	BCMA	13,59
185	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	5,22
186	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
187	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
188	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLKYTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
189	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	

	FESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIRHYLQAYRHN		
190	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
191	MGSWAEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
192	MGSWTEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLQYTAAAIKHYLQAYRHN	BCMA	
193	MGSWVEFWDRLGAIRERLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYVAAVIRHRLQAYRHN	BCMA	4,18
194	MGSWVEFWDRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRASAAAIRIALQAYRHN	BCMA	3,07
195	MGSWVEFWDRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRNTAAYIRTFLQAYRHN	BCMA	16,034
196	MGSWSEFWVRLGAIRDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRVTAAQIRHYLQAYRHN	BCMA	23,5
197	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHN	BCMA	7,5567
198	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHN	BCMA	
199	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIRRFLQAYRHN	BCMA	
200	MGSWSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIKRFLQAYRHN	BCMA	
201	MGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAYRHN	BCMA	
202	MGSWSEFWDRLTAIRVRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAAHIRKFLQAYRHN	BCMA	16,14
203	MGSWTEFWTRLNAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRFTAASIRMYLQAYRHN	BCMA	8,43
204	MGSWFEFWDRLAAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYVAAKIRVRLQAYRHN	BCMA	12,78
205	MGSWTEFWVRLNAIRDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRHTAAIIRNYLQAYRHN	BCMA	12,53
206	MGSWVEFWHRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA	BCMA	19,904

	FESELQAYKGKGNPEVEELRRTAALIRQTLQAYRHN		
207	MGSWVEFWNRLGAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRHTAAVIRLYLQAYRHN	BCMA	14,55
208	MGSWSEFWERLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRRTAATIRSFLQAYRHN	BCMA	18,78
209	MGSWEEFDNRLEAIFDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREFAATIRITLQAYRHN	BCMA	3,93
210	MGSWMEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRVAATIRNELQAYRHN	BCMA	11,693
211	MGSWTEFWERLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRSVAATIRYELQAYRHN	BCMA	12,7
212	MGSWNEFWERLYAIELRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRMTAAYIRNELQAYRHN	BCMA	9,945
213	MGSWYEFWKRLYAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKVAAKIREQLQAYRHN	BCMA	14,785
214	MGSWTEFWARLYAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRRVAALIREQLQAYRHN	BCMA	12,46
215	MGSWHEFWDRLYAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRQVAAKIRWHLQAYRHN	BCMA	7,3
216	MGSWDEFEFRLGALRWRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRHILQAYRHN	BCMA	9,2
217	MGSWTEFYHRLYAIRERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRHLLQAYRHN	BCMA	9,6275
218	MGSWVEFETRLDAIRMRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRFGAAHIRALLQAYRHN	BCMA	14,072
219	MGSWGEFDVRLFAIRERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRGYAAQIRSFLQAYRHN	BCMA	7,3533
220	MGSWVEFDERLSAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRLYAAQIRVFLQAYRHN	BCMA	5,61
221	MGSWSEFDGRLGAIWDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRDRAAQIREFLQAYRHN	BCMA	10,031
222	MGSWGEFEGRLHAIRSRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRGYAAWIRALLQAYRHN	BCMA	6,17
223	MGSWGEFNGRLGAIRERLQALGGSEAELAAFEKEIAAF	BCMA	4,9533

	ESELQAYKGKGNPEVEFLRAYAASIRAVLQAYRHN		
224	MGSWWEFTFRLAAIEFRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRAIAAEIRKSLQAYRHN	BCMA	5,75
225	MGSWDEFQFRLAAIGFRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRQAARIRHLLQAYRHN	BCMA	6,155
226	MGSWYEFVTRLHAIDHRLKALGGSEADLAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRFYAAGIRMNLQAYRHN	BCMA	4,12
227	MGSWSIEFWRLEAIKFRLIALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRVEAAAIRRVLQAYRHN	BCMA	8,43
228	MGSWGEFEHRLDPSTCVWLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRGAAVIRHWLQAYRHN	BCMA	4,05
229	MGSWIEFAMRLEAIENRLTALGGSEAELAIFESMIAHF EELLQNYKGKGNPEVEALIHEAFAIHKELWAYRHN	BCMA	10,73
230	MGSWNEFYQRLEAIENRLQALGGSEAELAMFEVRIAL FEDMLQGYKGKGNPEVEALKQEAIAILRELIAYRHN	BCMA	6,01
231	MGSWNEFYDRLRAIKKRLYALGGSEAELADFEEDIAQ FEVDLQDYKGKGNPEVEALHREAHAITHELWAYRHN	BCMA	12,36
232	MGSWGEFKHRLALIKWYLEALGGSEAELAHFEDWIAV FEVQLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,09
233	MGSWYEFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELAKFEAWIAE FEMILQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,505
234	MGSWYEFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELAHFEQYIAD FEGTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,833
235	MGSWYNFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELARFENFIANF ETQLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,7615
236	MGSWFQFKHRLAIIKWQLEALGGSEAELAWFEQWIAD FEHQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,39
237	MGSWYNFKHRLAIIKWFLEALGGSEAELAVFEVWIAD FEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,38
238	MGSWDAFKHRLALIKWYLEALGGSEAELAHFEEYIAE FESNLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,98
239	MGSWDGFKHRLALIKWYLEALGGSEAELANFENWIAE FEQRLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	23,62
240	MGSWNGFKHRLAIIKWYLEALGGSEAELASFESYIAEF	BCMA	16,53

	ESGLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
241	MGSWNSFKHRLALIKWYLEALGGSEAELATFEWYIAS FESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,34
242	MGSWSDFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELASFESFIAHF EDDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,04
243	MGSWSGFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELASFELFIAKF EIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,066
244	MGSWYGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELASFEKYIAH FEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,05
245	MGSWYGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELASFEKYIAQ FEHDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,6333
246	MGSWYGFKYRLALIKWYLEALGGSEAELASFETYIAD FEDLLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,03
247	MGSWSTFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELASFEDYIAQ FETDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,65
248	MGSWHEFKYRLALIKWYLEALGGSEAELATFEHHIAQ FEWDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,19
249	MGSWNMFKYRLAHIKWYLEALGGSEAELATFEAYIA DFEVDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16,33
250	MGSWHGFKYRLAIIKWWLEALGGSEAELAFFEEWIAS FERDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,025
251	MGSWHGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELAMFEGWIA QFEITLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,99
252	MGSWQGFKYRLAVIKWMLEALGGSEAELAFFENWIA EFETKLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,75
253	MGSWSGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAELATFEEWIAE FETELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,975
254	MGSWGYFKYRLAMIKWYLEALGGSEAELASFESWIAE FEGSLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,018
255	MGSWHAFKYKLAMIKWYLEALGGSEAELAHFEEWIA EFEALLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,63
256	MGSWQHFKYRLAIIKWYLEALGGSEAELAFFESFIAKF EHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,91
257	MGSWNDFKYRLAIIKYYLEALGGSEAELAHFESYIASF	BCMA	15,123

	EHDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
258	MGSWGAFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELARFEEFIANF EHDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,88
259	MGSWYNFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELAQFEIWIAEF EHDLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	19,91
260	MGSWEQFKYRLAIIKYMLEALGGSEAELAWFESWIAN FESDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,01
261	MGSWQQFKYRLAIIKYYLEALGGSEAELAGFETYIAKF EEVLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,12
262	MGSWAGFKYRLAVIKYYLEALGGSEAELAHFEQWIAH FEGMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,68
263	MGSWTAFKYRLAIIKFYLEALGGSEAELAHFESYIAHF EDMLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,43
264	MGSWAHFKYRLAIIKFWLEALGGSEAELANFEEYIAEF ESTLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,12
265	MGSWANFKYRLALIKWHLEALGGSEAELASFEIWIAD FEESLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,288
266	MGSWATFKYRLALIKWHLEALGGSEAELADFEEYIAG FEEGLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,07
267	MGSWTHFKYRLALIKWWLEALGGSEAELAGFEVHIAD FEAQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,3669
268	MGSWNTFKYHLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEQWIAE FEVTLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,601
269	MGSWTQFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELAGFEQWIA EFEKTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,118
270	MGSWNQFKYRLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAA FEEQLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,85
271	MGSWNEFKYHLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAE FEYELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,68
272	MGSWVQFKYHLAVIKFYLEALGGSEAELAHFETWIAE FEVALQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,696
273	MGSWVDFKYHLAVIKFWLEALGGSEAELANFETWIAN FEQELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,22
274	MGSWVDFKYHLAVIKWYLEALGGSEAELADFENWIA	BCMA	10,43

	HFESILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
275	MGSWVEFKYHLAVIKFTLEALGGSEAELADFEEEIARF EMILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,92
276	MGSWSHFKYHLALIKWYLEALGGSEAELAKFEFWIAE FEHNLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,93
277	MGSWYHFKYHLALIKWYLEALGGSEAELAHFEHWIA EFEWTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,85
278	MGSWQGFKYHLALIKFYLEALGGSEAELAHFEHWLAE FEHDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,2
279	MGSWLSFKHHLALIKWYLEALGGSEAELASFEAWIAL FEHQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,305
280	MGSWSEFKYKLALIKWYLEALGGSEAELAHFEGWIAN FETTLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,288
281	MGSWIEFKYKLAIIKFYLEALGGSEAELAHFEHWIADF EFVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,88
282	MGSWQNFKYHLAMIKWYLEALGGSEAELANFEEFIAQ FEINLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,55
283	MGSWYNFKYHLAIIKWWLEALGGSEAELADFEHYIAD FERNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,6264
284	MGSWYQFKYHLAIIKWYLEALGGSEAELAGFENYIAT FEQELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,41
285	MGSWSHFKYHLAIIKFYLEALGGSEAELAGFEIWIAKF EDELQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,34
286	MGSWVGFKAHLAIIKWYLEALGGSEAELAGFEIFIADF EALLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,71
287	MGSWVNFKYKLAIIKYMLEALGGSEAELAFFEDWIAE FERTLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,3895
288	MGSWSNFKYRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEDWIAD FELHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,34
289	MGSWTNFKYKLAVIKFMLEALGGSEAELAFFEDWIAG FEIDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,408
290	MGSWTGFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAFFEQWIADF ENELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,89
291	MGSWHNFKYRLAIIKFMLEALGGSEAELAWFENWIAD	BCMA	13,59

	FEDSLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
292	MGSWFAFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFEHWIAQ FEHDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11,985
293	MGSWYEFKHRLAVIKYMLEALGGSEAELAFFENWIAQ FEHELQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,71
294	MGSWYKFKHKLAVIKYMLEALGGSEAELAWFEEWIA EFEVTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4,54
295	MGSWFYFKQKLAFIKWYLEALGGSEAELANFEIYIAEF EVMLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,23
296	MGSWFSFKHHLAVIKWNLEALGGSEAELASFEEQIAEF ESVLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,45
297	MGSWGNFKYRLAIIKFHLEALGSSEAELATFEAWIANF ESMLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	22,7
298	MGSWSYFKYGLAIIKIRLEALGGSEAELADFERWIAAF EHDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,33
299	MGSWSYFKFGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEQWIASF EEQLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,354
300	MGSWSYFKWGLAHIKLRLEALGGSEAELADFEFWIAE FEGLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,64
301	MGSWIYFKYGLAHIKTRLEALGGSEAELADFEQWIAEF EKMLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,12
302	MGSWGYFKYGLATIKHRLEALGGSEAELADFELWIAK FEEQLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,01
303	MGSWEYFKYGLATIKMHLEALGGSEAELADFEHWIAH FEHQLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,403
304	MGSWSYFKYGLATIKEKLEALGGSEAELADFETWIAM FEKQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,15
305	MGSWHYFKNGLAIIKEKLEALGGSEAELADFEIWIAMF EMELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	19,85
306	MGSWQYFKYGLAIIKIKLEALGGSEAELADFEAWIATF EKQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,28
307	MGSWVYFKHGLAVIKMRLEALGGSEAELADFETWIA QFEMTLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21,45
308	MGSWVYFKYGLAVIKEKLEALGGSEAELADFETWIAE	BCMA	17,58

	FEFGLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
309	MGSWYYFKYGLAVIKGKLEALGGSEAELADFETWIAK FENHLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,84
310	MGSWTYFKYGLALIKYRLEALGGSEAELADFEEWIAQ FEVSLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,21
311	MGSWDYFKYGLALIKIKLEALGGSEAELADFEVWIAQ FEMALQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,76
312	MGSWTYFKFGLAHIKDSLEALGGSEAELADFEQWIAM FEQDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,01
313	MGSWGYFKHGLAHIKSSLEALGGSEAELADFEVWIAA FENELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,505
314	MGSWGYFKTGLAIIKAQLEALGGSEAELADFELWIAQF EETLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,75
315	MGSWAYFKYGLAVIKLHLEALGGSEAELADFERYIAE FEYELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,44
316	MGSWLDFKEGLADIKRSLEALGGSEAELADFEGVIALF EWKLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,03
317	MGSWEVFKHELAVIKDYLEALGGSEAELAHFEWGIA WFEGFLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	BCMA	9,33
318	MGSWIVFKQSLAWIKEHLEALGGSEAELAEFEFYIANF EHTLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,57
319	MGSWIYFKDSLAYIKKYLEALGGSEAELATFEYYIANF EHELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,2
320	MGSWDHFKYNLAWIKKYLEALGGSEAELATFEWYIA NFEKRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,81
321	MGSWFTFKQNLAWIKLHLEALGGSEAELARFEYYIAD FENKLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,204
322	MGSWREFKYGLAHIKRVLEALGGSEAELAVFEYYIAK FEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14,7
323	MGSWIQFKYGLAHIKRTLEALGGSEAELAVFEWYIAD FEQQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8,3567
324	MGSWVEFKHNLAWIKVTLEALGGSEAELAVFEYYIAQ FEEQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15,83

325	MGSWISFKDNLAMIKEFLEALGGSEAELAVFEWYIATF EVELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,16
326	MGSWHIFKDNLATIKAFLEALGGSEAELAVFEWYIAK FEEELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3,47
327	MGSWTSFKHGLAGIKRVLEALGGSEAELATFEWYIAQ FERHLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9,765
328	MGSWQSFKHALADIKINLEALGGSEAELAQFEYAIAV FEYRLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13,719
329	MGSWHTFKEALAQIKGELEALGGSEAELASFEYAIAV FEYRLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,76
330	MGSWTDFKTSLADIKAELEALGGSEAELAKFEYYIAIF EYRLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18,76
331	MGSWTNFKEGLAEIKRDLEALGGSEAELARFEYVIAV FEFRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12,327
332	MGSWHTFKDGLAEIKSELEALGGSEAELAMFEYVIAIF EYRLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,65
333	MGSWQFFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAIADF EYHLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,58
334	MGSWTYFKEHLASIKFWLEALGGSEAELAFFEDAIAEF EKDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6,5951
335	MGSWIIFKGYLAHIKHHLEALGGSEAELADFEFYIAIFE MELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5,18
336	MGSWYLFQSHLAHIKHHLEALGGSEAELAWFEFTIAG FEQELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7,69
337	MGSWYSFKWTLARIKLELEALGGSEAELAYFENVIAH FEMELQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4,05
338	MGSWTTLKWRLAHIKQHLEALGGSEAELALFEYDIAH FEELLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17,82
339	MGSWYGFKWYLATIKKHLEALGGSEAELALFETEIAT FELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10,65
340	MGSWIEFNMRVLAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRYEACLDPWSSAAYRHN	CD123	3,2
341	MGSWIEFHERLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREMAASIRHGLQAYRHN	CD123	3,4

342	MGSWFEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAASIRSSLQAYRHN	CD123	6
343	MGSWFEFWDRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRYNAAEIRKELQAYRHN	CD123	4,9
344	MGSWHEFWSRLDAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRGAAADIRAELQAYRHN	CD123	3,8
345	MGSWYEFWIRLEAIDDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVDILRDFAADIRTELQAYRHN	CD123	10,4
346	MGSWHEFWDRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAYIRELLQAYRHN	CD123	10,6
347	MGSWEEFWDRLFAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRNEAAEIRMALQAYRHN	CD123	3,1
348	MGSWWEFDDRLFAIDTRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREWAATIRMELQAYRHN	CD123	3,5
349	MGSWTEFHDRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAQIRWELQAYRHN	CD123	5,8
350	MGSWAEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAAIRFELQAYRHN	CD123	6,2
351	MGSWVEFWFRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAAIREDLQAYRHN	CD123	3,2
352	MGSWVEFWQRLEAIESRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRWELQAYRHN	CD123	7,7
353	MGSWSEFWQRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRENAAMIRDELQAYRHN	CD123	4,7
354	MGSWSEFITRLEAIDDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILREEAAEIRQHLQAYRHN	CD123	3,3
355	MGSWYEFETRLEAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRVEAAEIREDLQAYRHN	CD123	3,2
356	MGSWTEFYYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRVEAANIRDMLQAYRHN	CD123	7,5
357	MGSWYEFVIRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRWYAADIRHELQAYRHN	CD123	6,4
358	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRTYAANIRHELQAYRHN	CD123	11,9

359	MGSWTEFSIRLEAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRTYAAFIRHELQAYRHN	CD123	10,2
360	MGSWTEFVWRLEAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREDAAVIRHFLQAYRHN	CD123	3,6
361	MGSWVEFHERLEAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREDAAFIRQLLQAYRHN	CD123	3,7
362	MGSWVEFHDRLEAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAYIRSILQAYRHN	CD123	4,6
363	MGSWIEFYDRLEAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAFIRSWLQAYRHN	CD123	7,5
364	MGSWVEFDQRLEAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRKWLQAYRHN	CD123	5,1
365	MGSWVEFHDRLEAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREYAAGIRWFLQAYRHN	CD123	3,3
366	MGSWEEFAQRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRYVAAQIRYHLQAYRHN	CD123	16,9
367	MGSWDEFAWRLDVIFARLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRKNAAQIRDGLQAYRHN	CD123	4,6
368	MGSWDEFYYRLEAIEMRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHYAAQIRHMLQAYRHN	CD123	7,2
369	MGSWEEFYDRLEAIYNRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLREYAADIREMLQAYRHN	CD123	18,6
370	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
371	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
372	MGSWDEFGRRLYAIETQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
373	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
374	MGSWDEFGRRLYAIKWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
375	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRKIAAVIRENLQAYRHN	CD123	

376	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
377	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
378	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGGEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
379	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
380	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
381	MGSWDEFGRRLAAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
382	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
383	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
384	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGSPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
385	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	5,8
386	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
387	MGSWDEFGRRLYAIEWQLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
388	MGSWDEFSRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
389	MGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
390	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
391	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
392	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGEEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	

393	MGSWDEFGRRLAAIKTQLAALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
394	MGSWDEFEQRLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRKYLQAYRHN	CD123	5,9
395	MGSWVEFDQRLGAIWDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRQGAAVIRDDLQAYRHN	CD123	5,3
396	MGSWVEFDMRLSAIWERLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIREFLQAYRHN	CD123	3,3
397	MGSWVEFDQRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIREHLQAYRHN	CD123	10,5
398	MGSWHEFDQRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRLYAALIRHDLQAYRHN	CD123	3,3
399	MGSWVEFWDRLDAIEGRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRWLAAEIRADLQAYRHN	CD123	3,5
400	MGSWVEFYSRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRIAAASIREDLQAYRHN	CD123	9,4
401	MGSWYEFYERLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDWAAWIREDLQAYRHN	CD123	8,4
402	MGSWFEFDDRLWAIENRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRDNAAWIREILQAYRHN	CD123	4,2
403	MGSWYEFWDRLDALEDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEYLRDSAAFIREELQAYRHN	CD123	9,7
404	MGSWMEFVDRLDAIESRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRIEAAFIREELQAYRHN	CD123	5,8
405	MGSWDEFVDRLWAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRIQAAIIREALQAYRHN	CD123	6
406	MGSWFEFNYRLGAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRQIAAEIREFLQAYRHN	CD123	6,9
407	MGSWEEFFTRLDAINERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRYEAAEIRHMLQAYRHN	CD123	3,9
408	MGSWYEFSNRLDAIGERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRHQAAEIRWFLQAYRHN	CD123	3,9
409	MGSWYEFWGRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGRGNPEVEMLREDAAEIRGQLQAYRHN	CD123	5,4

410	MGSWVEFWDRLWAIDYRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRDEAAWIREELQAYRHN	CD123	3,6
411	MGSWVEFVDRLWAIDERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRTWAAWIREDLQAYRHN	CD123	3,2
412	MGSWFEFWDRLEAIWERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRREAAIIREDLQAYRHN	CD123	10,3
413	MGSWFEFEDRLEAIYQRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAWIRSDLQAYRHN	CD123	5,5
414	MGSWFEFHDRLWAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILREEAADIRLDLQAYRHN	CD123	3,5
415	MGSWYEFEDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAADIRDDLQAYRHN	CD123	4,9
416	MGSWFEFQDRLWAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRDHAAMIRWELQAYRHN	CD123	3,2
417	MGSWDEFEERLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRYLAADIREELQAYRHN	CD123	5
418	MGSWEEFWERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRNDAADIREPLQAYRHN	CD123	6,8
419	MGSWMEFWERLEAIDMRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEYLRDDAAVIRDDLQAYRHN	CD123	4,2
420	MGSWLEFMWRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLREMAAAIRDDLQAYRHN	CD123	5,1
421	MGSWTEFYNRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREYAADIRTDLQAYRHN	CD123	3,3
422	MGSWWEFIWRLEAIEQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRSRAADIRTDLQAYRHN	CD123	4
423	MGSWSEFYDRLWAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRYYAAEIREELQAYRHN	CD123	17
424	MGSWSEFEDRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRAYAADIRWELQAYRHN	CD123	4,2
425	MGSWTEFWERLNAIDERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRLYAAEIRSELQAYRHN	CD123	4
426	MGSWWEFEERLWAIDYRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRSWAAEIRALLQAYRHN	CD123	4,1

427	MGSWWEFENRLWAIEERLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLRNYAAEIRWELQAYRHN	CD123	5,6
428	MGSWVEFEERLWAIDERLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDWAADIRWWLQAYRH N	CD123	4,1
429	MGSWVEFEERLEAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDDAANIRHWLQAYRHN	CD123	3,8
430	MGSWMEFEERLWAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRSEAAWIRMELQAYRHN	CD123	3,2
431	MGSWSEFEHRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEDLRSEAAWIREQLQAYRHN	CD123	7,6
432	MGSWFEFWERLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRSTAADIRRYLQAYRHN	CD123	3,4
433	MGSWFEFWGRLEAIESRLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREHAAWIRAYLQAYRHN	CD123	4,9
434	MGSWQEFTMRLDAIYNRLETLGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRQSAANIRSELQAYRHN	CD123	13,7
435	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAARIRLELQAYRHN	CD123	13,7
436	MGSWSEFNMRLDAIYERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRHSAALIRLELQAYRHN	CD123	11,4
437	MGSWIEFNMRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKVAANIRLELQAYRHN	CD123	11,4
438	MGSWYEFHHRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIRKELQAYRHN	CD123	11,9
439	MGSWYEFAKRLDAIYERLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRSSAANIREELQAYRHN	CD123	15,3
440	MGSWTEFYVRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRMVAANIRTELQAYRHN	CD123	16
441	MGSWVEFYTRLDAIYGRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQVAANIRMELQAYRHN	CD123	14,4
442	MGSWVEFHMRLDAIYERLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRTAAANIRVELQAYRHN	CD123	9,1
443	MGSWYEFAIRLDAIYERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	25,5

	ESELQAYKGKGNPEVEYLRVWAANIRTELQAYRHN		
444	MGSWNEFVIRLDAIYERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRMAAANIRMELQAYRHN	CD123	16,6
445	MGSWSEFYVRVDAIYARLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRVWAANIRHELQAYRHN	CD123	14,7
446	MGSWSEFHVRLDAIYARLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLREWAANIRRELQAYRHN	CD123	14,4
447	MGSWVEFHLRLDAIYGRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVWAANIRNELQAYRHN	CD123	17,5
448	MGSWVEFEMRLDAIVGRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRWAANIRSELQAYRHN	CD123	25,3
449	MGSWVEFNIRLDAIYERLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRHWAASIRRELQAYRHN	CD123	13,4
450	MGSWHEFGVRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRQAAANIRSELQAYRHN	CD123	15,6
451	MGSWTEFNLRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRASAAAIRVELQAYRHN	CD123	14,4
452	MGSWTEFNLRLDAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRAAAANIRVELQAYRHN	CD123	19,3
453	MGSWVEFNWRLDAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRVSAAKIRGELQAYRHN	CD123	9,3
454	MGSWNEFAWRLDAIYSRLAALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRVAAANIRYELQAYRHN	CD123	17,7
455	MGSWTEFAWRLDAIYDRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRHVAANIRRELQAYRHN	CD123	16,1
456	MGSWVEFSIRLDAIYTRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRKGAANIRKELQAYRHN	CD123	15,1
457	MGSWVEFYIRLDAIYVRLMALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRSYAANIRQELQAYRHN	CD123	16,1
458	MGSWYEFSMRLDAIYDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEQLRGYAANIRNELQAYRHN	CD123	13
459	MGSWVEFIYRLDAIYDRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRNELQAYRHN	CD123	17
460	MGSWIEFEVRLDAIYNRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	20,8

	ESELQAYKGKGNPEVERLRRYAANIRHELQAYRHN		
461	MGSWFEFYDRLDAIYMRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRYAANIRAELQAYRHN	CD123	13,6
462	MGSWFEFYMRLDAIYDRLTALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVERLRTFAANIRKELQAYRHN	CD123	13,1
463	MGSWYEFDYRLDAIYDRLAALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVERLRKWAANIREELQAYRHN	CD123	24,9
464	MGSWSEFYLRLDAIYDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRKTAANIREELQAYRHN	CD123	15,7
465	MGSWFEFYERLDAINWRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRGEAAAIREDLQAYRHN	CD123	3
466	MGSWNEFEDRLDAIWWRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRVEAAFIRTMLQAYRHN	CD123	5,1
467	MGSWFYFKDDLADINYMLEALGGSEAELAMFEDDIAG FELTLLKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
468	MGSWHFFKDDLAWIKNELEALGGSEAELAMFEDDIA MFETMLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	3,2
469	MGSWHWFKTDLADIKEELEALGGSEAELAMFEDDIAE FEEFLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
470	MGSWWLFKDDLAEIKYWLEALGGSEAELAFFEDDIAE FERGLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
471	MGSWYEFKDDLAEIKEWLEALGGSEAELAFFELDIADF EWLLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
472	MGSWQWFKDDLAYIKETLEALGGSEAELALFEDMIAD FEFELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,3
473	MGSWILFKDDLAWIKETLEALGGSEAELAFFEDNIADF EEQLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6
474	MGSWIVFKDDLADIKRWLEALGGSEAELAMFEDEIAD FEWQLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
475	MGSWGHFKQDLAWIKDTLEALGGSEAELAFFEDDIAM FEMELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,9
476	MGSWGYFKDDLAWIKGELEALGGSEAELAEFEWFIAV FEEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,5

477	MGSWYWFKDDLAEIKGLLEALGGSEAELAEFEDEIAV FEQELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10,4
478	MGSWMFFKEDLADIKWALEALGGSEAELAFFEEEIALF EQHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
479	MGSWTFFKEDLAGIKWELEALGGSEAELAWFEDEIAL FEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7
480	MGSWVFFKDDLADIKDELEALGGSEAELAFFEIAIALF EWELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,8
481	MGSWTFFKNDLAEIKDWLEALGGSEAELADFEWDIAE FEYSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
482	MGSWTYFKDDLADIKQWLEALGGSEAELAFFEIEIAEF EEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
483	MGSWTVFKYDLADIKWWLEALGGSEAELADFEEEIAE FEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,9
484	MGSWYWFKQDLAHIKSMLEALGGSEAELAWFEEDIA DFESELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
485	MGSWTFFKWDLADIKANLEALGGSEAELAWFEEDLA GFEAELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,8
486	MGSWSFFKEELANIQVYLEALGGSEAELAWFEEDIADF EEDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
487	MGSWEFFKYELADIKDELEALGGSEAELAWFEEDIATF EEWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,4
488	MGSWQTFKDELAHIKWELEALGGSEAELAWFEWDIA NFEEELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
489	MGSWYWFKEELAFIKWELEALGGSEAELALFEEDIAY FEEMLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9,4
490	MGSWNSFKDELAEIKAELEALGGSEAELAFFEEDIAWF EEHLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
491	MGSWDLFKWELAEIKLGLEALGGSEAELAEFEYDIAW FEEDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,4
492	MGSWIFFKQDLAEIKLNLEALGGSEAELAWFEDDIAW FESHLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
493	MGSWHLFKWTLAEIKYELEALGGSEAELAWFEDDIAT FEEELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4

494	MGSWVTFKDELADIKDFLEALGGSEAELAFFEVDIAEF EAELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,6
495	MGSWVYFKDELADIKDFLEALGGSEAELAEFEEDIATF EYDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
496	MGSWETFKYELAEIKDYLEALGGSEAELAWFEDDIAE FEFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,4
497	MGSWNTFKYELAEIKHFLEALGGSEAELAMFEDDIAM FEWELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
498	MGSWYVFKDELAEIKQFLEALGGSEAELAWFEDDIAE FETQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9,9
499	MGSWIFFKEQLAIIKWELEALGGSEAELAWFEDDIAAF EDDLQFYKGQGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	15
500	MGSWEFFKEVLAEIKYDLEALGGSEAELAWFETDIAGF EIDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,2
501	MGSWVFFKEDLATIKNDLEALGGSEAELAWFEMMIAD FEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
502	MGSWEEFKEDLAEIKVWLEALGGSEAELAWFEMGIAD FEDGLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,3
503	MGSWHWFKEDLANIKDWLEALGGSEAELAWFEDNIA DFEGDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
504	MGSWFWFKEDLAFIKEDLEALGGSEAELAWFEDGIAF FEWDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	13,7
505	MGSWQWFKEDLAEIKHDLEALGGSEAELAWFEDFIAQ FEFDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
506	MGSWHWFKEDLAIIKQDLEALGGSEAELATFEQWIAE FEWDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
507	MGSWNWFKEDLAIIKMDLEALGGSEAELAWFEHNIAG FEFELQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
508	MGSWSWFKEDLAEIKMELEALGGSEAELAYFEWYIAE FEFQLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,8
509	MGSWSWFKQDLADIKIQLEALGGSEAELAWFEWDIAE FEFELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
510	MGSWSWFKEDLADIKFELEALGGSEAELAWFELDIAD FEQALQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,8

511	MGSWSWFKEDLASIKAVLEALGGSEAELAFFESDIAEF EQELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,9
512	MGSWWEFKEDLAEIKWFLEALGGSEAELAWFEHDIAK FEFELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,1
513	MGSWEWFKSDLASIKWELEALGGSEAELAWFEHDIAE FEEDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,7
514	MGSWNEFKDDLAMIKMTLEALGGSEAELAWFEHDIA EFEDDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	3,5
515	MGSWTFFKDDLAEIKWMLEALGGSEAELAWFESDIAY FEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
516	MGSWSDFKDDLAEIKMILEALGGSEAELAYFENDIAW FEDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
517	MGSWSMFKDDLAEIKASLEALGGSEAELAWFEDDIAW FEDDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,2
518	MGSWQYFKDDLAEIKMVLEALGGSEAELAWFEADIA MFEDDLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,6
519	MGSWSFFKDDLAEIKYFLEALGGSEAELAMFEQTIAEF EYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10,1
520	MGSWMEFKEELAEIKYILEALGGSEAELAWFEQSIADF EYDLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
521	MGSWAWFKEDLAEIKVFLEALGGSEAELAEFEVSIADF EYELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
522	MGSWYEFKFDLAEIKEQLEALGGSEAELALFEDDIAFF EYDLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,6
523	MGSWYDFKYDLAEIKMDLEALGGSEAELAQFEFDIAF FEEELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
524	MGSWYIFKEDLAEIKEELEALGGSEAELAYFEEEIALFE MELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	11,1
525	MGSWVLFKEELAYIKFELEALGGSEAELALFENVIAIFE SNLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
526	MGSWQDFKEDLAWIKYELEALGGSEAELAFFEYDIAIF ENNLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,2
527	MGSWDHFKNDLAWIKKHLEALGGSEAELAEFEAVIAY	CD123	3,3

	FELYLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
528	MGSWYDFKEDLADIKWMLEALGGSEAELAEFENVIAY FENDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8
529	MGSWYMFKEELADIKWYLEALGGSEAELAWFEDDIA GFEWDLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	7
530	MGSWYYFKDELADIKWDLEALGGSEAELAWFEMLIA QFELDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	CD123	4
531	MGSWMYFKDTLADIKWYLEALGGSEAELAFFEDWIA EFEDDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
532	MGSWYQFKHDLADIKYGLEALGGSEAELAWFEDDIA DFELDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
533	MGSWYVFKDDLADIKYMLEALGGSEAELAWFEWEIA NFEFDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
534	MGSWNFFKYDLADIMAYLEALGGSEAELAFFEDEIAN FEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,4
535	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIADF EMDLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,3
536	MGSWHWFKIVLADIKDGLEALGGSEAELAYFETTIADF EMDLHHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,5
537	MGSWFMFKEELADIKDWLEALGGSEAELASFESYIAW FEQDLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,7
538	MGSWFMFKQELAWIKEDLEALGGSEAELADFEWDIAE FEWDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,2
539	MGSWQIFKGELAYIKQYLEALGGSEAELAFFEFDIAEF EEDLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,7
540	MGSWDFFKEELAEIKHYLEALGGSEAELAFFEFWIADF EQDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
541	MGSWFNFKEELAVIKFQLEALGGSEAELAFFEWVIADF EDDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,1
542	MGSWYQFKTELAWIKDDLEALGGSEAELAWFEWVIA DFEDDLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,6
543	MGSWFEFKDYLADIKWDLEALGGSEAELAIFEHDIAYF	CD123	3,8

	EHNLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
544	MGSWVRFKDFLADIKMDLEALGGSEAELADFEYHIAE FEHNLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,8
545	MGSWWLFKEQLALIKYNLEALGGSEAELADFESWIAE FEHQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,1
546	MGSWHVFKTELADIKFYLEALGGSEAELAMFELWIAE FEHELQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,4
547	MGSWIWFKDWLADIKDLLEALGGSEAELAEFEYDIAL FEDQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7,3
548	MGSWGWFKHELAFIKADLEALGGSEAELAWFEEEIAE FEYELQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
549	MGSWTWFKDNLAWIKEDLEALGGSEAELAWFELEIAS FETALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,9
550	MGSWTYFKNDLAGIKEDLEALGGSEAELAQFEFEIAEF EWLLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,6
551	MGSWTWFKWDLADIKGDLEALGGSEAELAFFEEEIAE FEWRLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,9
552	MGSWLYFKEYLADIKSDLEALGGSEAELAWFEYEIAD FEEQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,7
553	MGSWHWFKEELAEIKEDLVALGGSEAELAWFEYDIA MFELSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
554	MGSWNDFKEELAWIKFDLEALGGSEAELAWFEEDIAM FEQQLQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,8
555	MGSWWDFKDWLAEIKHDLEALGGSEAELALFESEIAD FEFGLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,2
556	MGSWDEFKEDLAHIKTDLEALGGSEAELALFEDEIADF EMYLQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6,3
557	MGSWDFFKYDLANINEWLEALGGSEAELADFEYGIAD FELWLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,5
558	MGSWYQFKDDLAHIKHLLEALGGSEAELAVFEYIIADF ESFLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
559	MGSWAEFKHDLADIKRELEALGGSEAELAWFELSIAFF EDELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,3
560	MGSWVVFKQDLADINHQLEALGGSEAELAWFEWEIA	CD123	3,6

	DFEWELQHYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N		
561	MGSWFQFKEFLAMITHNLEALGGSEAELAEFEHDIALF ESELQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3,1
562	MGSWHWFKEDLAMITDVLEALGGSEAELAAFESEIAV FEADLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5,2
563	MGSWSWFQWDLAGIKDHLEALGGSEAELAEFESEIAY FEDELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	12,9
564	MGSWTEFKGELAEIKWILEALGGSEAELAFFEDEIAAF EWDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8,2
565	MGSWFEFKWTLALIKQELEALGGSEAELADFEQEIAEF EWWLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4,9
566	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFMDEIMA FEWELWAYKGKGNPEVEALMNEAFAIDVELYAYRHN	CD123	3,4
567	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEWEIVA FFSELFAYKGKGNPEVEALRDEAIAIETELVAYRHN	CD123	3,6
568	MGSWWEFDHRLTAIDTRLQALGGSEAELAEFESSIAEF EWWLQDYKGKGNPEVEALFAEAEAIYVELDAYRHN	CD123	4,3
569	MGSWWEFQFRLYAIDQRLLALGGSEAELAEFEQDIAD FEWMLQDYKGKGNPEVEALMLEADAIEAELKAYRHN	CD123	3,1
570	MGSWYEFDHRLDAIYQRLWALGGSEAELAEFEYGIAE FEEYLQDYKGKGNPEVEALISEAWAIEWELSAYRHN	CD123	4,6
571	MGSWYEFDMRLDAIWERLTALGGSEAELADFEQYIAE FERQLQDYKGKGNPEVEALFDEAWAIEDELYAYRHN	CD123	13,7
572	MGSWSEFDSRLDAIAYRLFALGGSEAELAQFEWIIADF EEDLQMYKGKGNPEVEALFSEAYAIEIELNAYRHN	CD123	4,3
573	MGSWYEFDDRLDAIAYRLNALGGSEAELAWFEWEIAE FELDLQWYKGKGNPEVEALVWEADAIEWELEAYRHN	CD123	4,6
574	MGSWFEFDERLDAIGSRLTALGGSEAELASFEFYIADFE EWLQQYKGKGNPEVEALEWEAFAIDEELGAYRHN	CD123	3,8
575	MGSWEEFDQRLDAIDVRLYALGGSEAELAEFEFDIAAF EEWLQLYKGKGNPEVEALNMEAFAITDELCAYRHN	CD123	3,6
576	MGSWEEFDVRLDAIFNRLWALGGSEAELAEFEFDIAW FEMDLQEYKGKGNPEVEALFDEAEAITNELVAYRHN	CD123	4,7

577	MGSWEEFDKRLDAITRRLMALGGSEAELAEFESTIAWF EWDLQEYKGKGNPEVEALDWEAYAIDYELGAYRHN	CD123	4,5
578	MGSWYEFDHRLEAIYDRLWALGGSEAELAFFEFDIAD FEWDLQSYKGKGNPEVEALFDEAAAIGHELLAYRHN	CD123	4,5
579	MGSWNEFDDRLLAIWGRLDALGGSEAELAFFEEQIAG FEDELQWYKGKGNPEVEALDQEAEAIEKELWAYRHN	CD123	4,1
580	MGSWVEFDDRLDAIWERLDALGGSEAELAWFEEQIAV FEHQLQDYKGKGNPEVEALNQEAEAIDLELKAYRHN	CD123	5
581	MGSWTEFDDRLFAIYWRLDALGGSEAELAWFEEVIAE FENDLQVYKGKGNPEVEALDDEAHAISIELEAYRHN	CD123	6,4
582	MGSWSEFDQRLEAIWNRLDALGGSEAELADFEREIAY FENQLQWYKGKGNPEVEALNNEAFAIVDELGAYRHN	CD123	3,4
583	MGSWYEFDERLWAIWERLDALGGSEAELAHFEWVIA DFENDLQWYKGKGNPEVEALEFEAEAIVTELHAYRHN	CD123	3,6
584	MGSWMEFDYRLEAIWMRLIALGGSEAELADFESSIADF EHHLQSYKGKGNPEVEALEWEAFAIGVELDAYRHN	CD123	3,1
585	MGSWYEFESRLEAIWWRLEALGGSEAELAQFEQYIAD FEQHLQWYKGKGNPEVEALDWEADAIWLELQAYRHN	CD123	4,4
586	MGSWEEFYMRLVAIHMRLRALGGSEAELAVFENYIAE FEEYLQYYKGKGNPEVEALTIEADAIGTELGAYRHN	CD123	4,4
587	MGSWDEFYYRLVAITHRLHALGGSEAELAWFEDDIAG FEWDLQTYKGKGNPEVEALYKEAGAIGMELTAYRHN	CD123	5,4
588	MGSWEEFDTRLLAIFGRLGALGGSEAELALFEMLIAKF EDDLQNYKGKGNPEVEALSEEAFAIDHELGAYRHN	CD123	6,7
589	MGSWREFDQRLWAIDWRLEALGGSEAELAMFEWMIA TFEDDLQWYKGKGNPEVEALYREAFAIDWELDAYRH N	CD123	3,4
590	MGSWEEFHERLDAIDERLEALGGSEAELAFFEDDIASF EDWLQWYKGKGNPEVEALSREADAINFELEAYRHN	CD123	4,3
591	MGSWNEFYERLEAIDRRLFALGGSEAELALFEWMIAD FEDDLQMYKGKGNPEVEALINEAGAIGFELEAYRHN	CD123	5,2
592	MGSWTEFTQRLEAIVDRLFALGGSEAELAEFENSIADF EWDLQWYKGKGNPEVEALNREAVAIDNELWAYRHN	CD123	3,9
593	MGSWVEFIMRLDAIYERLDALGGSEAELAEFEWHIAD	CD123	6,4

	FEDHLQWYKGKGNPEVEALFEEADAIWEELWAYRHN		
594	MGSWNEFLLRLDAIEHRLFALGGSEAELAEFEWEIADF EDDLQWYKGKGNPEVEALVEEAEAIDVELVAYRHN	CD123	3,2
595	MGSWYEFNMRLGAIDDRLQALGGSEAELAWFEDMIAI FEDDLQIYKGKGNPEVEALEQEAAAIHQELWAYRHN	CD123	3,8
596	MGSWEEFHWRLGAIDARLEALGGSEAELAWFEDGIAD FEAILQDYKGKGNPEVEALDSEAVAIHHELWAYRHN	CD123	3,3
597	MGSWYEFYERLWAIDDRLWALGGSEAELAEFEDSIAT FEPSLQMYKGKGNPEVEALVAEAWAIFDELAAYRHN	CD123	3,6
598	MGSWFEFDQRLDAITFRLWALGGSEAELAEFEDVIALF EYHLQDYKGKGNPEVEALEVEAWAIFHELGAYRHN	CD123	3,2
599	MGSWSEFWFRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEDNIAL FEYSLQHYKGKGNPEVEALVKEANAIDDELGAYRHN	CD123	4,5
600	MGSWYEFWDRLTAIEHRLWALGGSEAELAYFEDSIAH FEGSLQVYKGKGNPEVEALYKEAEAIEWELEAYRHN	CD123	4,4
601	MGSWYEFDDRLWAIFDRLFALGGSEAELAFFEDSIAEF EEELQHYKGKGNPEVEALYLEAWAIENELGAYRHN	CD123	4,7
602	MGSWNEFVERLSAIDHRLWALGGSEAELADFEQQIAE FEIHLQEYKGKGNPEVEALDFEADAIFDELLAYRHN	CD123	3,2
603	MGSWSEFVDRLDAIFDRLWALGGSEAELAWFEDTIAH FEWNLQEYKGKGNPEVEALNGEADAITDELHAYRHN	CD123	5,3
604	MGSWAEFDSRLDAIAQRLFALGGSEAELAHFEDFIAQF EYSLQEYKGKGNPEVEALSNEADAIFNELKAYRHN	CD123	3,6
605	MGSWAEFDSRLIAIFDRLWALGGSEAELAWFEDDIAQF EQHLQAYKGKGNPEVEALRQEADAITFELKAYRHN	CD123	3,6
606	MGSWTEFEERLEAIWDRLYALGGSEAELAAFEWDIAY FEDGLQEYKGKGNPEVEALFMEAEAIIRELKAYRHN	CD123	5,9
607	MGSWYEFEDRLAAIWDRLNALGGSEAELAIFEWDIAW FEEGLQEYKGKGNPEVEALKHEASAIQTELFAYRHN	CD123	6,4
608	MGSWLEFESRLWAIWDRLDALGGSEAELAHFEQDIAD FEMSLQEYKGKGNPEVEALIREAEAIETELYAYRHN	CD123	3,4
609	MGSWMEFEDRLIAIWARLDALGGSEAELAWFEADIAD FEESLQEYKGKGNPEVEALIFEAIAINKELMAYRHN	CD123	3,7
610	MGSWFEFTIRLEAIQDRLDALGGSEAELAWFEWDIAEF	CD123	3,5

	EEGLQFYKGKGNPEVEALHTEADAIMNELVAYRHN		
611	MGSWYEFVSRLDAIEYRLWALGGSEAELAWFEWDIA DFEQGLQFYKGKGNPEVEALAQEANAIGSELTAYRHN	CD123	3,2
612	MGSWEEFDYRLYAIQDRLYALGGSEAELAFFEWEIAD FEHMLQMYKGKGNPEVEALFQEADAIDAELHAYRHN	CD123	4,4
613	MGSWIEFFHRLDAIQDRLDALGGSEAELAYFEWAIADF EHMLQLYKGKGNPEVEALQFEAFAIEGELYAYRHN	CD123	3,5
614	MGSWYEFSSRLNAIDDRLWALGGSEAELAYFETDIAD FESLLQWYKGKGNPEVEALLNEADAIDYELYAYRHN	CD123	3,8
615	MGSWFEFEYRLDAIIDRLFALGGSEAELAEFESMIANFE YSLQEYKGKGNPEVEALYFEADAIVDELTAYRHN	CD123	4
616	MGSWLEFEYRLDAIYDRLFALGGSEAELAAFEQDIADF EKYLQYYKGKGNPEVEALWEEADAIMWELFAYRHN	CD123	3,1
617	MGSWHEFEERLMAIEDRLWALGGSEAELAEFEQWIAL FEYDLQEYKGKGNPEVEALGMEAFAINNELSAYRHN	CD123	5,8
618	MGSWYEFEERLDAIEDRLIALGGSEAELAIFEDIIAFFEQ DLQYYKGKGNPEVEALEMEAEAISIELDAYRHN	CD123	4,1
619	MGSWHEFEKRLYAIEDRLIALGGSEAELAWFEDSIAWF EWDLQMYKGKGNPEVEALNEEADAIYQELDAYRHN	CD123	3,6
620	MGSWIEFEDRLDAITDRLWALGGSEAELAEFEHQIAFF EEDLQWYKGKGNPEVEALHMEAEAIMEELGAYRHN	CD123	9,5
621	MGSWMEFEDRLMAIVDRLWALGGSEAELADFEWNIA MFEEELQWYKGKGNPEVEALGDEAEAIEWELYAYR HN	CD123	6,8
622	MGSWEEFEDRLFAIDSRLWALGGSEAELAEFENIIASFE EVLQEYKGKGNPEVEALSVEAFAIDRELGAYRHN	CD123	3,7
623	MGSWEEFLFRLEAIQDRLWALGGSEAELAWFEYEIASF EDVLQSYKGKGNPEVEALSTEAKAIDYELFAYRHN	CD123	8,2
624	MGSWVEFDNRLFAIDERLWALGGSEAELAWFEEEIAS FEDNLQKYKGKGNPEVEALQLEAFAIMEELDAYRHN	CD123	3,3
625	MGSWFEFDDRLEAIFDRLWALGGSEAELAMFEFAIAEF EDALQEYKGKGNPEVEALYEEAVAIDEELYAYRHN	CD123	4,1
626	MGSWFEFDARLMAINDRLWALGGSEAELAAFEYHIAL FEDQLQMYKGKGNPEVEALTLEAVAINEELWAYRHN	CD123	4

627	MGSWVEFDSRLAAIDYRLEALGGSEAELAWFEYTIAN FEHTLQMYKGKGNPEVEALVYEAHAIATELQAYRHN	CD123	3,4
628	MGSWTEFDERLDAIDWRLEALGGSEAELAWFEGDIAL FEQYLQVYKGKGNPEVEALMEEADAIKAELDAYRHN	CD123	4,5
629	MGSWIEFDERLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEGWIAE FESDLQLYKGKGNPEVEALNEEANAIFHELSAYRHN	CD123	7
630	MGSWWEFDSRLDAIDFRLWALGGSEAELAWFEVEIAD FEDWLQLYKGKGNPEVEALWHEADAIVTELYAYRHN	CD123	3,2
631	MGSWYEFDERLDAIFDRLWALGGSEAELAYFEQVIAT FEKTLQRYKGKGNPEVEALDTEAKAISWELDAYRHN	CD123	3
632	MGSWYEFQERLDAIDSRLWALGGSEAELAWFEYTIAE FEKELQMYKGKGNPEVEALGTEAVAISEELMAYRHN	CD123	5,5
633	MGSWEEFEDRLWAIDGRLYALGGSEAELAWFEQWIA TFEEDLQDYKGKGNPEVEALEYEASAIFEELEAYRHN	CD123	9,4
634	MGSWFEFGDRLEAIDERLYALGGSEAELAQFEWWIAE FEHHLQDYKGKGNPEVEALEYEADAIWGELHAYRHN	CD123	4,5
635	MGSWFEFNDRLDAISERLSALGGSEAELAYFEWQIAVF EKTLQNYKGKGNPEVEALTLEANAIFEELEAYRHN	CD123	3,9
636	MGSWVEFMDRLEAIEERLSALGGSEAELAFFEWEIAEF EEHLQVYKGKGNPEVEALEWEALAITEELAAYRHN	CD123	4
637	MGSWIEFMDRLWAIDQRLWALGGSEAELAWFEEEIA WFEEELQVYKGKGNPEVEALEWEATAISEELWAYRH N	CD123	6,5
638	MGSWEEFNWRLRAIDERLFALGGSEAELAWFEYDIAE FEEQLQVYKGKGNPEVEALRVEAAAIAEELYAYRHN	CD123	5,4
639	MGSWWEFEIRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEQSIAF FENDLQVYKGKGNPEVEALRWEANAIIEELFAYRHN	CD123	3,2
640	MGSWYEFEWRLDAIDRRLWALGGSEAELADFEEEIAD FEWMLQNYKGKGNPEVEALVDEASAIQTELWAYRHN	CD123	10
641	MGSWYEFVYRLRAIDERLDALGGSEAELAMFEFEIAFF EDQLQRYKGKGNPEVEALVDEAQAIDFELFAYRHN	CD123	4,5
642	MGSWWEFEDRLYAIDDRLWALGGSEAELAQFEREIAQ FEIWLQEYKGKGNPEVEALDDEATAINSELFAYRHN	CD123	5,5
643	MGSWDEFEFRLEAIDSRLWALGGSEAELAVFEYEIAQF	CD123	3,6

	EFMLQEYKGKGNPEVEALGMEAWAIENELFAYRHN		
644	MGSWEEFEWRLDAIDERLWALGGSEAELATFEYEIAIF ENELQQYKGKGNPEVEALDSEAYAIERELGAYRHN	CD123	4,3
645	MGSWYEFFDRLDAIDERLWALGGSEAELAWFEAEIAE FEMELQGYKGKGNPEVEALDVEAHAIEMELFAYRHN	CD123	3,7
646	MGSWYEFMGRLEAIDERLQALGGSEAELAWFEHEIAE FEWSLQWYKGKGNPEVEALRFEAGAIPWELWAYRHN	CD123	3,5
647	MGSWVEFSNRLDAIWERLQALGGSEAELAYFEWEIAE FEWELQSYKGKGNPEVEALNAEADAIEWELEAYRHN	CD123	5,1
648	MGSWEEFHMRLIAIDERLWALGGSEAELAGFEESIAYF ESQLQDYKGKGNPEVEALDYEAHAIWRELYAYRHN	CD123	3,9
649	MGSWWEFKYRLDAICFRLAALGGSEAELASFEDEIAYF EEDLQGYKGKGNPEVEALDYEALAIWDELAAYRHN	CD123	3,1
650	MGSWDEFAMRLEAIQARLFALGGSEAELAIFEDEIAFF ETMLQDYKGKGNPEVEALEYEAAAIEAELGAYRHN	CD123	3,7
651	MGSWWEFNARLDAIEDRLMALGGSEAELAYFEDIIASF ENILQQYKGKGNPEVEALWYEAYAIEKELNAYRHN	CD123	3,4
652	MGSWIEFWNRLEAIEERLYALGGSEAELAYFEDEIAEF EIYLQQYKGKGNPEVEALKHEAEAINKELMAYRHN	CD123	5,2
653	MGSWNEFVIRLFAIDDRLYALGGSEAELAWFEDEIATF EYELQRYKGKGNPEVEALEYEAEAIVSELFAYRHN	CD123	3,5
654	MGSWYEFLARLYAIDERLWALGGSEAELATFEHWIAD FEEQLQSYKGKGNPEVEALTDEAVAIGEELSAYRHN	CD123	4,5
655	MGSWLEFETRLHAIDERLWALGGSEAELAEFEEHIAW FEEDLQFYKGKGNPEVEALDFEADAIGWELWAYRHN	CD123	4,6
656	MGSWFEFETRLEAIDLRLWALGGSEAELATFEDVIAFF EDWLQFYKGKGNPEVEALKMEAWAIGEELHAYRHN	CD123	6,6
657	MGSWHEFWQRLEAIEGRLWALGGSEAELADFESLIAD FEEQLQEYKGKGNPEVEALMAEAEAIDNELRAYRHN	CD123	7
658	MGSWYEFEQRLEAIEWRLGALGGSEAELATFEEDIADF EEWLQEYKGKGNPEVEALQYEAYAIAEELHAYRHN	CD123	4,4
659	MGSWYEFENRLFAIEERLWALGGSEAELAWFEYEIAN FEWGLQSYKGKGNPEVEALDNEAEAIDIELAAYRHN	CD123	3,3
660	MGSWYEFEQRLGAIEERLWALGGSEAELAAFEDIIAYF	CD123	10,6

	EYQLQSYKGKGNPEVEALDEEAWAIDDELWAYRHN		
661	MGSWWEFEQRLDAIETRLWALGGSEAELAYFEHIIADF EDELQIYKGKGNPEVEALGWEAFAIDGELTAYRHN	CD123	4,7
662	MGSWFEFPYRLEAIEERLYALGGSEAELAQFEQFIAWF EMDLQDYKGKGNPEVEALWFEANAIVEELDAYRHN	CD123	3,1
663	MGSWVEFYDRLEAIEIRLWALGGSEAELADFESFIAHF EDDLQAYKGKGNPEVEALMDEANAIVFELDAYRHN	CD123	4
664	MGSWVEFWDRLDAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAM FEQHLQEYKGKGNPEVEALIPEAGAIDKELTAYRHN	CD123	10
665	MGSWDEFDARLWAIEERLWALGGSEAELAEFEFMIAA FEDVLQEYKGKGNPEVEALMGEANAIVMELDAYRHN	CD123	4,3
666	MGSWYEFWRRLDAIEERLWALGGSEAELAMFETDIAG FEWMLQLYKGKGNPEVEALEHEAWAINSELDAYRHN	CD123	3,6
667	MGSWHEFIWRLDAIEERLWALGGSEAELAWFETEIAT FEAQLQDYKGKGNPEVEALEWEAIAIAWELDAYRHN	CD123	3,3
668	MGSWYEFYWRLEAIEERLWALGGSEAELAEFEKAIAT FEDQLQTYKGKGNPEVEALETEALAIHAELEAYRHN	CD123	3,7
669	MGSWFEFQWRLEAIEDRLWALGGSEAELAEFETIIAGF EEQLQVYKGKGNPEVEALEEEAMAIQTELHAYRHN	CD123	3,4
670	MGSWWEFEDRLWAIEQRLDALGGSEAELAVFENSIAK FEDMLQVYKGKGNPEVEALHEEADAIIWELYAYRHN	CD123	4,4
671	MGSWWEFEDRLWAIDRRLMALGGSEAELAVFEQMIA HFEQILQVYKGKGNPEVEALHFEAHAIGMELAAYRHN	CD123	4,6
672	MGSWWEFLDRLEAIEYRLQALGGSEAELAVFEWEIAM FEDHLQGYKGKGNPEVEALHSEAHAIISELSAYRHN	CD123	3,1
673	MGSWAEFEDRLAAIERRLEALGGSEAELADFESSIAWF EPDLQYYKGKGNPEVEALMYEAEAIFSELYAYRHN	CD123	4,2
674	MGSWWEFYDRLTAIEARLWALGGSEAELADFEEGIAD FEYDLQDYKGKGNPEVEALFWEAWAIQSELTAYRHN	CD123	3,2
675	MGSWYEFEDRLAAIEARLWALGGSEAELADFEEEIAY FEHGLQWYKGKGNPEVEALESEAMAIIDELHAYRHN	CD123	3,8
676	MGSWWEFSWRLEAIETRLDALGGSEAELAFFEMDIAW FEQDLQLYKGKGNPEVEALEEEAYAIYEELEAYRHN	CD123	3,3
677	MGSWEEFFFRLEAIDDRLYALGGSEAELALFEEVIAYF	CD123	3,2

	EQDLQWYKGKGNPEVEALYVEAYAIQEELYAYRHN		
678	MGSWFEFEERLNAISWRLHALGGSEAELAYFEEDIAW FEDDLQFYKGKGNPEVEALENEAYAIWEELDAYRHN	CD123	13
679	MGSWFEFEERLEAIIYRLWALGGSEAELAMFEESIAWF ESDLQQYKGKGNPEVEALEYEAMAISKELKAYRHN	CD123	3,7
680	MGSWAEFDDRLEAIEYRLHALGGSEAELAWFEEGIAG FEHALQSYKGKGNPEVEALETEAGAINEELWAYRHN	CD123	5,8
681	MGSWDEFEERLQAIEYRLWALGGSEAELAWFEEVIAQ FEYDLQKYKGKGNPEVEALSTEAQAIQDELWAYRHN	CD123	3,8
682	MGSWWEFTDRLDAIFDRLWALGGSEAELAAFEESIAIF EQDLQYYKGKGNPEVEALEYEANAIQYELEAYRHN	CD123	7,5
683	MGSWWEFTDRLEAIEDRLWALGGSEAELAHFEDSIAQ FEQELQWYKGKGNPEVEALADEADAIESELHAYRHN	CD123	16,6
684	MGSWVEFFWRLDAIEDRLWALGGSEAELANFEFEIAD FEAWLQKYKGKGNPEVEALHSEADAIQLELRAYRHN	CD123	4
685	MGSWVEFYNRLDAIENRLWALGGSEAELAFFEELIAQF EFALQDYKGKGNPEVEALEDEADAIWEELMAYRHN	CD123	6,9
686	MGSWEEFYYRLHAIDNRLWALGGSEAELAYFEWHIA DFELELQDYKGKGNPEVEALSEEATAIFEELWAYRHN	CD123	3
687	MGSWREFHDRLFAIDGRLWALGGSEAELANFEWDIAD FEFELQDYKGKGNPEVEALSWEADAIMQELGAYRHN	CD123	5,6
688	MGSWEEFDERLWAISDRLWALGGSEAELAYFEGEIAY FEQNLQTYKGKGNPEVEALQTEALAIDTELWAYRHN	CD123	6,5
689	MGSWEEFEQRLWAIDDRLWALGGSEAELAFFEYEIAE FEMDLQWYKGKGNPEVEALFYEAHAINEELWAYRHN	CD123	5,7
690	MGSWDEFHQRLAAIGDRLWALGGSEAELAYFEWEIAT FEWDLQVYKGKGNPEVEALYFEATAIDEELMAYRHN	CD123	3,7
691	MGSWVEFEYRLDAISDRLWALGGSEAELAFFENEIASF ESDLQFYKGKGNPEVEALMFEAEAIDDELHAYRHN	CD123	6,5
692	MGSWDEFDTRLDAIFSRLYALGGSEAELAMFEGEIAEF EGSLQHYKGKGNPEVEALDFEAHAIDEELWAYRHN	CD123	4
693	MGSWHEFDDRLDAIMSRLDALGGSEAELATFEAEIATF EFVLQLYKGKGNPEVEALLAEAYAIDWELEAYRHN	CD123	7,7
694	MGSWYEFFDRLDAIYDRLYALGGSEAELASFEAQIAEF	CD123	4,7

	EVELQSYKGKGNPEVEALEWEAWAIDEELYAYRHN		
695	MGSWFEFLYRLDAIEDRLWALGGSEAELAEFEQEIAKF ESELQSYKGKGNPEVEALEWEAHAIDMELEAYRHN	CD123	6,6
696	MGSWLEFEDRLVAIDHRLFALGGSEAELAEFEEEIALF ESYLQDYKGKGNPEVEALNWEADAIHAELYAYRHN	CD123	3,9
697	MGSWYEFESRLDAIVDRLWALGGSEAELAEFEYEIAKF EWELQDYKGKGNPEVEALNWEAGAIEFELYAYRHN	CD123	5,1
698	MGSWYEFEDRLDAILYRLLALGGSEAELAWFERDIAFF ESELQWYKGKGNPEVEALEWEAMAIDDELFAYRHN	CD123	4,3
699	MGSWGEFMDRLEAIDYRLWALGGSEAELAWFESDIAE FEQELQMYKGKGNPEVEALWDEAMAIRDELFAYRHN	CD123	4,6
700	MGSWEEFDDRLDAIEHRLWALGGSEAELADFEGSIAA FESWLQVYKGKGNPEVEALEAEAEAIADELWAYRHN	CD123	4
701	MGSWYEFADRLDAIMDRLVALGGSEAELAYFEWEIAA FEEFLQMYKGKGNPEVEALDEEAEAIKDELMAYRHN	CD123	3,3
702	MGSWNEFWERLDAIEWRLFALGGSEAELAFFELDIAW FEEELQWYKGKGNPEVEALIFEAHAITLELDAYRHN	CD123	3
703	MGSWYEFDARLDAIEERLYALGGSEAELAAFEFEIAGF EEALQWYKGKGNPEVEALLKEAEAITDELYAYRHN	CD123	8,9
704	MGSWDEFSERLDAIWGRLEALGGSEAELATFEFHIAEF EHELQYYKGKGNPEVEALQGEAAAIINELYAYRHN	CD123	3,2
705	MGSWDEFWDRLDAIEDRLFALGGSEAELADFERVIAW FENDLQEYKGKGNPEVEALDNEADAIRIELHAYRHN	CD123	3,9
706	MGSWDEFDDRLEAIVDRLFALGGSEAELAMFEFEIAQF EHQLQYYKGKGNPEVEALRDEADAIWIELDAYRHN	CD123	5,6
707	MGSWEEFTIRLGAIYWRLFALGGSEAELANFEWFIAEF EYELQPYKGKGNPEVEALVIEANAIDGELQAYRHN	CD123	3,3
708	MGSWFEFEWRLDAIENRLNALGGSEAELAWFEYHIAA FEDSLQHYKGKGNPEVEALEWEAHAIQSELQAYRHN	CD123	3,3
709	MGSWYEFDDRLEAIWDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRETAADIRAELQAYRHN	CD123	3,3
710	MGSWGEFWARLEAIWIRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRRSLQAYRHN	CD123	15
711	MGSWIEFEVRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	4,2

	ESELQAYKGKGNPEVEYLRDEAADIRQSLQAYRHN		
712	MGSWTEFDRRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAADIRDYLQAYRHN	CD123	9,2
713	MGSWTEFDMRLDAIWDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREEAATIRGVLQAYRHN	CD123	3,1
714	MGSWEEFHDRLMAIETRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAADIRDYLQAYRHN	CD123	4,3
715	MGSWVEFRDRLDAIETRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRYEAAEIRMVLQAYRHN	CD123	4,2
716	MGSWMEFIDRLDAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRMYLQAYRHN	CD123	4,3
717	MGSWTEFVWRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAEIRDWLQAYRHN	CD123	4,2
718	MGSWVEFYDRLYAIEVRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAAEIRDWLQAYRHN	CD123	5,8
719	MGSWYEFYDRLDAIEWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAQIRDFLQAYRHN	CD123	6,2
720	MGSWVEFYDRLDAIEHRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRDMLQAYRHN	CD123	3,4
721	MGSWFEFVDRLTAIQVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAALIRYSLQAYRHN	CD123	5,1
722	MGSWFEFLDRLDAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAVIRDSLQAYRHN	CD123	12,2
723	MGSWYEFMVRLDAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAASIRYHLQAYRHN	CD123	4,1
724	MGSWYEFEDRLDAIQWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRESAANIRQHLQAYRHN	CD123	6,3
725	MGSWSEFEYRLFAIENRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAMIRQLLQAYRHN	CD123	3,2
726	MGSWVEFEYRLDAITERLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILREEAAFIRQWLQAYRHN	CD123	3,9
727	MGSWWEFLDRLDAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAALIRNMLQAYRHN	CD123	9
728	MGSWWEFEDRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF	CD123	4,9

	ESELQAYKGKGNPEVEFLREEAAFIRIFLQAYRHN		
729	MGSWWEFESRLDAIFMRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREDAAFIREFLQAYRHN	CD123	3,7
730	MGSWVEFWHRLDAIKARLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADFRLILQAYRHN	CD123	3,5
731	MGSWYEFYNRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQAYRHN	CD123	10,6
732	MGSWYEFYDRLSAIYARLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRYMLQAYRHN	CD123	5,3
733	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	10,6
734	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGFEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	9
735	MGSWEEFYDRLGAIFARLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3,9
736	MGSWVEFYDRLHAIYFRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRWYAADIRLVLQAYRHN	CD123	4,8
737	MGSWKEFDNRLYAIEDRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3,9
738	MGSWVEFWDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIA AFESELQAYKGKGNPEVEHLRHYAADIRVWLQAYR HN	CD123	4,5
739	MGSWYEFADRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRYYAADIRWVLQAYRHN	CD123	4
740	MGSWYEFEERLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRQEAADIRLMLQAYRHN	CD123	11,5
741	MGSWTEFEWRLYAIEDRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRDEAADIRQYLQAYRHN	CD123	4,2
742	MGSWIEFESRLWAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRLEAADIREDLQAYRHN	CD123	8,7
743	MGSWFEFEDRLDAIWDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRMDAAMIRYILQAYRHN	CD123	5,1
744	MGSWEEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRYDAAYIREILQAYRHN	CD123	4,1

745	MGSWIEFEDRLYAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRYEAAEIRYWLQAYRHN	CD123	4
746	MGSWYEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRYSAAEIRYQLQAYRHN	CD123	4,2
747	MGSWVEFESRLAAIEHRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREYAAEIRDWLQAYRHN	CD123	3,7
748	MGSWWEFEHRLFAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRDYLQAYRHN	CD123	7,6
749	MGSWYEFDSRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRQEAAEIRMILQAYRHN	CD123	3,2
750	MGSWYEFEWRLMAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRHEAAEIRDVLQAYRHN	CD123	3,4
751	MGSWYEFYNRLDAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRQEAADIRGQLQAYRHN	CD123	11,3
752	MGSWWEFHDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRIEAADIRRQLQAYRHN	CD123	6,4
753	MGSWYEFWDRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRLEAADIRRILQAYRHN	CD123	4,6
754	MGSWYEFEERLWAIEERLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRYEAAWIRDFLQAYRHN	CD123	5,4
755	MGSWYEFENRLEAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLREEAAFIRDWLQAYRHN	CD123	6,1
756	MGSWYEFEYRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREEAAWIRVWLQAYRHN	CD123	6,2
757	MGSWYEFENRLGAIGDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAYIRAVLQAYRHN	CD123	4,8
758	MGSWYEFEHRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREEAAWIRLWLQAYRHN	CD123	6,3
759	MGSWYEFEWRLDAIYDRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAEIRALLQAYRHN	CD123	6
760	MGSWVEFENRLEAIENRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAAQIRMMLQAYRHN	CD123	6,2
761	MGSWYEFEERLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREQAAFIRTMLQAYRHN	CD123	6

762	MGSWFEFEWRLEAIFDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRAEAAEIRLRLQAYRHN	CD123	6,9
763	MGSWWEFEDRLMAIYDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRAEAALIRETLQAYRHN	CD123	15,3
764	MGSWFEFEDRLYAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRWGAATIRDELQAYRHN	CD123	4,7
765	MGSWIEFWDRLEAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRDSLQAYRHN	CD123	4,5
766	MGSWFEFWDRLDAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRDEAAWIRGTLQAYRHN	CD123	4,9
767	MGSWEEFTDRLWAIEDRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAFIRKSLQAYRHN	CD123	8,9
768	MGSWVEFVDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRDQAAYIRFMLQAYRHN	CD123	4,9
769	MGSWFEFVDRLEAIEMRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRWRAAMIRYDLQAYRHN	CD123	7,1
770	MGSWWEFEMRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRWEAAFIRDILQAYRHN	CD123	4
771	MGSWFEFEIRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRDEAAEIRQVLQAYRHN	CD123	3
772	MGSWYEFYQRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLRDEAAEIRVVLQAYRHN	CD123	3
773	MGSWIEFEDRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEWLRQEAAEIRLMLQAYRHN	CD123	21,8
841	MGSWVEFYERLDAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAASIRAWLQAYRHN	P26	
842	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
843	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
844	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
845	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLKAHAAAIREWLQAYRHN	P26	

846	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLQAHAAAIREWLQAYRHN	P26	
847	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRAHAAGIREWLQAYRHN	P26	
848	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIREWLQAYRHN	P26	
849	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
850	MGSWSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
851	MGSWHEFYDRLDAIYFRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRLLAAEIRKELQAYRHN	P26	9,6
852	MGSWHEFITRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFWAAEIRFILQAYRHN	P26	16,91
853	MGSWMEFFDRLVAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRMWAAEIRFLLQAYRHN	P26	18,62
854	MGSWVEFSGRLIAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRMWAAEIRYILQAYRHN	P26	5,28
855	MGSWVEFHHRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRMVAAEIRYILQAYRHN	P26	21,39
856	MGSWHEFMERLIAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAAFIRDVLQAYRHN	P26	17,85
857	MGSWKEFIQRLDAIHYRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAAFIRFELQAYRHN	P26	18,41
858	MGSWSEFIFRLDAIHSRLQALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEYLRFIAAEIRLKLQAYRHN	P26	28,3
859	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	5,92
860	MGSWLEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
861	MGSWFEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
862	MGSWFEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	

863	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
864	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAAIREWLQAYRHN	P26	
865	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLREHAAAIREWLQAYRHN	P26	
866	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAHIREWLQAYRHN	P26	
867	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHN	P26	
868	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	19,23
869	MGSWFEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
870	MGSWLEFYDRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
871	MGSWLEFYHRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
872	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
873	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAHIREWLQAYRHN	P26	
874	MGSWLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAAIREWLQAYRHN	P26	
875	MGSWFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHN	P26	
876	MGSWFEFYERLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRAHAASIRTWLQAYRHN	P26	27,1
877	MGSWIEFYWRLEAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRVHAAAIRWWLQAYRHN	P26	9,4
878	MGSWSEFVKRLDAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAWLQAYRHN	P26	27
879	MGSWEEFYYRLEAIDARLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRDWLQAYRHN	P26	30,3

880	MGSWVEFHYRLQAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVHAAHIRKWLQAYRHN	P26	14,8
881	MGSWVEFVGRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRHHAAEIRNWLQAYRHN	P26	26
882	MGSWNEFMDRLNAIDNRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRKQAASIRLWLQAYRHN	P26	10
883	MGSWNEFFQRLNAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRQHAANIRWWLQAYRHN	P26	28,7
884	MGSWYEFVVRLFAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRSWLQAYRHN	P26	18,25
885	MGSWYEFYLRLDAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAHIRKWLQAYRHN	P26	16
886	MGSWYEFRARLLAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLREHAAHIRNFLQAYRHN	P26	20,9
887	MGSWTEFWHRLEAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAHIRVWLQAYRHN	P26	13,19
888	MGSWTEFQNRLNAIDHRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREHAAKIRVWLQAYRHN	P26	30,5
889	MGSWSEFFKRLEAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRVWLQAYRHN	P26	30,2
890	MGSWYEFQQRLEAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREHAAHIRHWLQAYRHN	P26	27,3
891	MGSWTEFEKRLHAIDYRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLREHAAAIRHWLQAYRHN	P26	17,1
892	MGSWTEFHQRLDAIDERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREHAAKIRMWLQAYRHN	P26	24,4
893	MGSWLEFSQRLTAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLREHAAKIRNWLQAYRHN	P26	30,4
894	MGSWTEFVNRLYAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRTHAAKIRHWLQAYRHN	P26	16,7
895	MGSWMEFVDRLSAIDRRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREHAANIRQWLQAYRHN	P26	32,1
896	MGSWVEFVSRLYAIDFRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREHAAQIRDWLQAYRHN	P26	29

897	MGSWSEFHTRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRRHAAAIRFWLQAYRHN	P26	23,5
898	MGSWLEFHSRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLREHAAAIRHYLQAYRHN	P26	30,8
899	MGSWTEFYQRLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRQQAAQIRAWLQAYRHN	P26	29,7
900	MGSWAEFSDRLNAIDQRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILREHAAEIRKFLQAYRHN	P26	25,3
901	MGSWMEFNHRLQAIDGRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEMLREHAAAIRAFLQAYRHN	P26	33,4
902	MGSWYEFYKRLEAIDNRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLREHAAAIRHWLQAYRHN	P26	30,8
903	MGSWYEFYYRLEAIDNRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLREHAAKIREWLQAYRHN	P26	29,6
904	MGSWYEFVSRLEAIDDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEMLRQHAAAIRHWLQAYRHN	P26	33,1
905	MGSWYEFSHRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEPLREHAAYIRHWLQAYRHN	P26	26
906	MGSWFEFFERLAAIEDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVHAAAIRAFLQAYRHN	P26	20,3
907	MGSWIEFKYRLDAIEWRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAAIRTWLQAYRHN	P26	18,3
908	MGSWYEFMYRLDAIEYRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRIHAAMIREWLQAYRHN	P26	19,4
909	MGSWVEFVTRLEAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRHWLQAYRHN	P26	11,7
910	MGSWYEFVIRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRVHAAHIRVWLQAYRHN	P26	30,1
911	MGSWVEFVERLDAIEFRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRNHAAHIRSWLQAYRHN	P26	23,8
912	MGSWSEFVHRLDAIEVRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRYHAAKIRSWLQAYRHN	P26	16,9
913	MGSWSEFYYRLAAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLREHAAHIRRWLQAYRHN	P26	30,8

914	MGSWYEFYLRLSAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRTWLQAYRHN	P26	27,4
915	MGSWYEFYDRLDAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRDQAAYIRTWLQAYRHN	P26	31,9
916	MGSWHEFWVRLEAIESRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRVQAAHIRSWLQAYRHN	P26	26,9
917	MGSWVEFYHRLEAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLREQAAAIRSWLQAYRHN	P26	28,5
918	MGSWVEFYERLNAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLREHAAYIRQWLQAYRHN	P26	28,7
919	MGSWVEFYHRLDAIFDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRANAAGIRSWLQAYRHN	P26	20
920	MGSWSEFTDRLFAIEDRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRMHAASIRLWLQAYRHN	P26	25,4
921	MGSWHEFYDRLYAIWDRLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRNAAAVIRIFLQAYRHN	P26	22,91
922	MGSWFEFSNRLYAIWHRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRTQAAFIRILLQAYRHN	P26	15,25
923	MGSWFEFSDRLYAIWERLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRFQAAFIRYQLQAYRHN	P26	18,99
924	MGSWFEFEDRLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVESLRQSAASIRWLLQAYRHN	P26	10,89
925	MGSWHEFSERLFAIWTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRQSAAFIRVMLQAYRHN	P26	8,21
926	MGSWGEFTVRLYAIDRRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRRFAAIIRAFLQAYRHN	P26	8,54
927	MGSWYEFDHRLMAISFRLVALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRRRAANIRHLLQAYRHN	P26	20,1
928	MGSWSIFKYHLADIKLLLEALGGSEAELAYFEFLIADFE FTLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,21
929	MGSWHHFKYFLADIKSILEALGGSEAELAIFEVQIAYFE DLLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8
930	MGSWLYFKYNLAVIKHWLEALGGSEAELAIFEMSIAD FEYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,3

931	MGSWFYFKYELAWIKHWLEALGGSEAELASFETHIAF FEHQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,7
932	MGSWADFKWTLAYIKHRLEALGGSEAELAFFEMEIAY FEQSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,5
933	MGSWAYFKGQLAYIKSGLEALGGSEAELAYFELRIAY FEHWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,4
934	MGSWENFKDTLAWIKEYLEALGGSEAELAGFEHRIAIF EHYLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,2
935	MGSWVLFKDYLADIKHYLEALGGSEAELANFEHLIAN FEGDLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13,8
936	MGSWSLFKHRLANIKVYLEALGGSEAELADFETFIAYF EKDLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,6
937	MGSWEHFKVELAGIKAYLEALGGSEAELALFEWAIAD FESILQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,1
938	MGSWIYFKDELAGIKKYLEALGGSEAELAMFEVAIAD FEAILQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15,9
939	MGSWVLFKQELAWIKWLLEALGGSEAELAAFEEQIAR FEHDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,5
940	MGSWVLFKQELAWIKWYLEALGGSEAELAAFEWEIA AFEQRLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22,5
941	MGSWFLFKSELAWIKWRLEALGGSEAELAYFEYQIAE FEFWLQSYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,8
942	MGSWLLFKSELAWIKWYLEALGGSEAELAEFEWNIAE FEKNLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,7
943	MGSWLLFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELAEFEESIAM FEHWLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	33,3
944	MGSWLYFKSDLAWIKWRLEALGGSEAELADFEEAIAE FEQALQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21,2
945	MGSWKLFKYELAWIKWRLEALGGSEAELADFEASIAQ FEKYLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23,4
946	MGSWYLFKNELAWIKWRLEALGGSEAELADFEMVIA MFEDHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	31,1
947	MGSWVYFKAHLAFIKWELEALGGSEAELANFESTIAEF	P26	20,8

	EKYLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
948	MGSWMYFKSHLAWIKWELEALGGSEAELAFFEDNIAQ FEYWLQLYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,8
949	MGSWTLFKWDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFEYEIAA FEDSLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	12,1
950	MGSWILFKEDLAFIKWQLEALGGSEAELAWFETTIANF ESDLQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23,3
951	MGSWYFFKSRLAYIKVYLEALGGSEAELAGFEWEIAH FEEWLQRYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,1
952	MGSWYIFKSELAWIKWYLEALGGSEAELANFEVEIATF ETWLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,6
953	MGSWYIFKQELASIKLSLEALGGSEAELAHFEAEIAWF EWWLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19,4
954	MGSWVRFKTELAYIKESLEALGGSEAELAMFESEIAIFE HSLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,5
955	MGSWYLFKTELAAIKYRLEALGGSEAELASFEYEIAWF EHILQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,1
956	MGSWYWFKYELAEIKWHLEALGGSEAELAHFEHSIAV FESQLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21,5
957	MGSWWVFKKTLAEIKWTLEALGGSEAELAYFEAEIAF FEFILQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,6
958	MGSWVYFKDHLAEIKSQLEALGGSEAELALFEYDIAW FEFILQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22,1
959	MGSWVYFKHRLAEIKDQLEALGGSEAELAEFETDIAW FEWMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,1
960	MGSWIIFKTDLARIKNYLEALGGSEAELATFERDIAWF EFMLQIYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	16,7
961	MGSWMHFKQDLAEIKGYLEALGGSEAELAIFEMDIAW FEYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,9
962	MGSWQIFKQDLAAIKDYLEALGGSEAELAIFEFDIAWF EHMLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,4
963	MGSWLAFKEDLAHIKSILEALGGSEAELAEFEHDIAWF EYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18,6
964	MGSWFVFKEDLAGIKFILEALGGSEAELAMFETDIAWF	P26	14,2

	EYMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN		
965	MGSWTHFKEDLAHIKDRLEALGGSEAELAAFELDIAW FEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,4
966	MGSWYYFKERLAAIKDRLEALGGSEAELAIFEADIAWF EFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31,5
967	MGSWYTFKGSLAEIKNRLEALGGSEAELAMFESDIAW FEFMLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	32,3
968	MGSWFTFKDDLAQIKNRLEALGGSEAELANFEMSIAW FEFMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,8
969	MGSWVLFKQDLAMIKQRLEALGGSEAELAMFEYDIA WFEHMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRH N	P26	29,7
970	MGSWVEFKRDLANIKQRLEALGGSEAELAQFEMQIAW FEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,4
971	MGSWSYFKEDLANIKSSLEALGGSEAELAWFESSIAWF EHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11,6
972	MGSWSIFKQDLADIKDSLEALGGSEAELAMFEMDIAW FEHTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	16,6
973	MGSWEIFKDDLASIKKVLEALGGSEAELALFESDIAWF ELMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	27,9
974	MGSWSIFKDDLAVIKERLEALGGSEAELAHFEQDIAWF EHLLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,6
975	MGSWSVFKDDLAQIKDRLEALGGSEAELAQFELDIAW FEYVLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30,3
976	MGSWAVFKDSLAHIKDVLEALGGSEAELALFEMDIAW FEYVLQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24,1
977	MGSWIAFKDHLAIIKQRLEALGGSEAELARFEFEIAWF EWMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29,9
978	MGSWIHFKNDLAVIKDELEALGGSEAELARFEIMIAWF EDALQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,9
979	MGSWMVFKQDLAEIKANLEALGGSEAELADFEFAIAW FEYELQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17,8
980	MGSWKNFKLELALIKSKLEALGGSEAELAQFEADIAFF EWSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20,6

981	MGSWHSFKQDLAYIKYLLEALGGSEAELAQFEELIAFF EYYLQTYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25,6
982	MGSWVVFKSSLAQIKILLEALGGSEAELAIFEVKIAHFE QELQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8,6
983	MGSWDQFKNSLASIKRVLEALGGSEAELAIFEVKIAHF EHFLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15,6
984	MGSWNNFKSSLASIKQVLEALGGSEAELAVFELQIAHF ERELQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24,1
985	MGSWVEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRQRAAFIRFRLQAYRHN	CD137	
986	MGSWVEFANRLWAIDQRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEHLRDQAAFIRHKLQAYRHN	CD137	
987	MGSWYEFRHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLREAAAFIRAKLQAYRHN	CD137	
988	MGSWYEFSMRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAYIRWKLQAYRHN	CD137	
989	MGSWYEFGHRLWAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRETAAHIRTRLQAYRHN	CD137	
990	MGSWYEFHYRLHAIDQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRIKAAFIRDRLQAYRHN	CD137	
991	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFLGEIWA FEMELAAYKGKGNPEVEALGREAAAIRMELQAYRHN	CD137	
992	MGSWYEFDLRLHAIYDRLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRDNAAYIRQMLQAYRHN	CD47	
993	MGSWTEFTYRLSAIEWRLWALGGSEAELAWFEQKIAF FEDFLQYYKGKGNPEVEALKHEAGAILNELMAYRHN	CD47	
994	MGSWAEFDHRLHAIRERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRGNAAYIRALLQAYRHN	CD47	
995	MGSWTEFVGRLAAIEFRLWALGGSEAELAWFEAHIAF FEDYLQWYKGKGNPEVEALREEAGAIMEELKAYRHN	CD47	
996	MGSWTEFYSRLEAIWVRLQALGGSEAELAMFEDRIAH FEWFLQQYKGKGNPEVEALHEEAIAIRKELAAYRHN	CD47	
997	MGSWHEFHDRLQAIHERLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRIAAAHIRQVLQAYRHN	CTLA4	

998	MGSWNYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAELAHFETAIAS FERQLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
999	MGSWLYFKEHLAHIKAWLEALGGSEAELAHFELAIAD FEYHLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1000	MGSWVYFKEHLAWIKTELEALGGSEAELAHFEHSIAD FEMSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1001	MGSWFYFKQHLAWIKSYLEALGGSEAELAHFERAIAA FEQHLQMYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1002	MGSWHYFKDHLAEIKGLLEALGGSEAELAHFEMAIAD FEHNLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1003	MGSWHYFKGHLAEIKNHLEALGGSEAELAHFERAIAA FERSLQWYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1004	MGSWIYFKEHLAYIKKELEALGGSEAELAHFESAIAVF ESTLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1005	MGSWTYFKEHLAEIKYMLEALGGSEAELAHFEVAIAD FEKMLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1006	MGSWWLFKDHLAEIKTALEALGGSEAELAHFEMAIAA FEKQLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1007	MGSWSEFYNRLDAIESRLLALGGSEAELALFEIQIARFE KVLQAYKGKGNPEVEALRGEARAIFAELYAYRHN	KIR	
1008	MGSWYEFYNRLYAIEIRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVERLRVRAAKIRVILQAYRHN	KIR	
1009	MGSWLWFKIFLAEIKYFLEALGGSEAELAAFDFEIHAF HVELFAYKGKGNPEVEVLREVAAEIRWDLQAYRHN	KIR	
1010	MGSWTEFQSRLDAIHSRLRALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1011	MGSWQEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1012	MGSWYEFQNRLHAIHERLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1013	MGSWFEFQDRLTAINERLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRSDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1014	MGSWYEFESRLDAIHERLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVENLRGDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	

1015	MGSWYEFNHRLDAISKRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRGDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1016	MGSWFEFENRLHAIVHRLGALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRADAAFIRHYLQAYRHN	PDL1	
1017	MGSWVVFKVDLATIKYILEALGGSEAELAEFEGEIAGF EYSLQFYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	TIM3	
1018	MGSWTIFKEWLAFIKTDLEALGGSEAELAFFEGWIASF EMELQKYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1019	MGSWVMFKWLLADIKSHLEALGGSEAELAFFEGFIAA FETHLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1020	MGSWYAFKDYLADIKGWLEALGGSEAELAFFEIFIARF ELELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	PD1	
1021	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	Неизвестный	
1030	MGSWEEFELRLNAIEERLYALGGSEAELAYFEYVIADF EGNLQRYKGKGNPEVEALYFEADAIFEELVAYRHN	CD19	
1031	MGSWFEFNHRLWAIFERLMALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRAMAAVIRYHLQAYRHN	CD19	
1032	MGSWEEFDGRLFAIEQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRWFAAGIRDFLQAYRHN	CD19	
1033	MGSWAEFYHRLYAIETRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRHWAAWIRTYLQAYRHN	CD19	
1034	MGSWVEFSDRLYAIEERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRELAAIIRHSLQAYRHN	CD19	
1035	MGSWWEFEGRLYAIEERLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLREWAAWIRQMLQAYRHN	CD19	
1036	MGSWWEFEHRLYAIEERLVALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRNWAAYIRMALQAYRHN	CD19	
1037	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRSWAAYIRTSLQAYRHN	CD19	
1038	MGSWWEFEARLWAIESRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRHWAAYIRVILQAYRHN	CD19	
1039	MGSWWEFEARLYAIEFRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRSWAAYIRTSLQAYRHN	CD19	

1040	MGSWEEFYHRLDAIELRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRWYAAEIREILQAYRHN	CD19	
1041	MGSWYEFYERLDAIDTRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEFLREYAAEIRHFLQAYRHN	CD19	
1042	MGSWNEFFDRLDAILYRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRFVAADIRSWLQAYRHN	CD19	
1043	MGSWIEFDDRLLAIMDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDVAADIRHYLQAYRHN	CD19	
1044	MGSWYEFWERLDAITFRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRTWAADIRAILQAYRHN	CD19	
1045	MGSWEEFYIRLDAIMERLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRHFLQAYRHN	CD19	
1046	MGSWIEFEERLYAIETRLLALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEFLRVVAADIREWLQAYRHN	CD19	
1047	MGSWIEFEHRLSAINDRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREWAADIRSLLQAYRHN	CD19	
1048	MGSWFEFEMRLDAIMARLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDYLQAYRHN	CD19	
1049	MGSWYEFVYRLDAIYDRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYAAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1050	MGSWVEFEDRLDAILERLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRELAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1051	MGSWFEFEERLIAIEERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEYLRWIAADIRDVLQAYRHN	CD19	
1052	MGSWIEFADRLDAILDRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEWLREIAADIRAYLQAYRHN	CD19	
1053	MGSWLEFEYRLDAILDRLFALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLREVAADIRMLLQAYRHN	CD19	
1054	MGSWYEFHDRLDAITNRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRVWLQAYRHN	CD19	
1055	MGSWQEFEQRLDAINWRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELREWAADIRIFLQAYRHN	CD19	
1056	MGSWYEFYSRLDAIDSRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRDYAAEIRRYLQAYRHN	CD19	

1057	MGSWEEFHDRLEAISDRLWALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRDWAADIRFYLQAYRHN	CD19	
1058	MGSWWEFDERLYAIEDRLFALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRIVAADIREILQAYRHN	CD19	
1059	MGSWEEFEYRLMAIEVRLWALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLREIAADIRQILQAYRHN	CD19	
1060	MGSWVVFKQRLAYIKDLLEALGGSEAELAYFEMSIAF FEEDLQVYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1061	MGSWYEFKNDLAWIKVHLEALGGSEAELAYFEFRIAH FENALQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1062	MGSWVEFYNRLWAIDHRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRYHAASIRVTLQAYRHN	CD22	
1063	MGSWSEFYDRLHAIHHRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRDTAAFIRTRLQAYRHN	CD22	
1064	MGSWKEFHFRLHAIEHRLIALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEFLRAKAANIRTHLQAYRHN	CD22	
1065	MGSWFEFHGRLHAIYGRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRAHAAHIRDHLQAYRHN	CD22	
1066	MGSWYEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALRMTAAFIRSRLQAYRHN	CD22	
1067	MGSWNEFYNRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRQTAAYIRDRLQAYRHN	CD22	
1068	MGSWNEFADRLHAIHQRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRMTAAFIRSRLQAYRHN	CD22	
1069	MGSWTEFSYRLGAIQSRLHALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRYNAAKIRHFLQAYRHN	CD22	
1070	MGSWQEFTTRLEAIYHRLRALGGSEAELANFEGFIAEF EGNLQMYKGKGNPEVEALVHEAYAIMEELHAYRHN	DR5	
1071	MGSWVEFFDRLKAIHDRLEALGGSEAELAHFEKLIAHF EHRLQNYKGKGNPEVEALEKEADAILYELAAYRHN	DR5	
1072	MGSWYYFKHHLAWIKMELEALGGSEAELAHFESSIAS FERDLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1073	MGSWVEFHIRLHAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRHWAAFIRLQLQAYRHN	DR5	

1074	MGSWNEFHDRLNAIHARLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1075	MGSWYEFTVRLEAIHERLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEILRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1076	MGSWKEFDDRLNAIKARLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1077	MGSWYEFDDRLNAIHDRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRDDAAFIRRFLQAYRHN	PDL1	
1078	MGSWNEFKNRLDAIHKRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRDDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
1079	MGSWTEFEQRLEAIHNRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRNDAAFIRHFLQAYRHN	PDL1	
780	MGSWVEFEARLSAIYERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGIRSNLQAYRHN	CS1	
781	MGSWVEFFVRLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
782	MGSWTEFNLRLDAIYERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRWHAAGIRQQLQAYRHN	CS1	
783	MGSWMEFYDRLDAIWVRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRFHAAGIREQLQAYRHN	CS1	
784	MGSWHEFNGRLWAIYARLDALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRRHAAGIRGILQAYRHN	CS1	
785	MGSWYEFVQRLHAINDRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEVLRRHAAGIRYTLQAYRHN	CS1	
786	MGSWAEFYQRLNAIWNRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEVLRRHAAGIRGQLQAYRHN	CS1	
787	MGSWVEFNERLHAIYLRLDALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRRHAAGIRWQLQAYRHN	CS1	
788	MGSWNEFKLELAFIKDWLEALGGSEAELANFEEAIAEF EAGLQGYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
789	MGSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVESLRFHAAGIRQHLQAYRHN	CS1	
790	MGSWVEFEDRLNAIWWRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEKLRRHAAGIRTQLQAYRHN	CS1	

791	MGSWHHFKMHLAGIKLQLEALGGSEAELAEFEEWIAD FEGALQDYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
792	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
793	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLRFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
794	MGSWAEFFARLDAIWERLEALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
795	MGSWAEFFARLDAIWDRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVETLKFHAAGIRQKLQAYRHN	CS1	
800	MGSWHEFRWRLFAIWQRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRLDAALIRVMLQAYRHN	HER2	10,02
801	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAYRHN	HER2	
802	MGSWAEFRWALHAIWLKLGELGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLREDAEQIKYILQAYRHN	HER2	
803	MGSWAEFRWRLHAIWLKLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
804	MGSWAEFRWRLHAIWLQLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
805	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGTEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
806	MGSWAEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
807	MGSWAEFRWKLEAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
808	MGSWAEFRWKLGAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIKYILQAYRHN	HER2	
809	MGSWYEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEWLRQDAAQIRYILQAYRHN	HER2	7,18
810	MGSWHEFLRRLLAIEMRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEHLRVRAASIRQMLQAYRHN	HER2	8,15
811	MGSWWGFKVNLAWIKWKLEALGGSEAELAYFELWIA NFEHSLQEYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	8,69

812	MGSWVNFKTHLARIKVHLEALGGSEAELALFEHDIAN FEQVLQQYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	7,91
813	MGSWLVFKDELAGIKNYLEALGGSEAELATFEQDIAW FEQWLQNYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	3,28
814	MGSWKTFKIELAGIKLELEALGGSEAELAGFENAIAQF ESSLQYYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	4,95
815	MGSWWEFKVRLSAIQYRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEALREQAALIRTILQAYRHN	HER2	5,17
816	MGSWWEFHIRLHAINYRLAALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRELAAKIRGDLQAYRHN	HER2	11,90
817	MGSWWEFQVRLRAIQYRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRGLAAQIRFDLQAYRHN	HER2	14,39
818	MGSWWEFKIRLYAIEYRLNALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRAKAAQIRYNLQAYRHN	HER2	4,49
819	MGSWFEFNIRLHAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRNYAASIRKLLQAYRHN	HER2	7,86
820	MGSWFEFEIRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAFE SELQAYKGKGNPEVEKLRELAAEIRYALQAYRHN	HER2	7,75
821	MGSWFEFKIRLYAIQYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRNLAAEIRHSLQAYRHN	HER2	13,08
822	MGSWWEFKVRLRAIEYRLSALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRVLAASIRIHLQAYRHN	HER2	10,09
823	MGSWSEFWFRLHAILYRLQALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVETLRDAAAEIRVALQAYRHN	HER2	14,79
824	MGSWIEFWVRLNAILYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEALRDSAAEIRRWLQAYRHN	HER2	3,91
825	MGSWVEFWIRLNAIKYRLLALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEKLRQDAADIRELLQAYRHN	HER2	10,62
826	MGSWTEFWWRLSAIVYRLNALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEELRDMAADIRSLLQAYRHN	HER2	5,76
827	MGSWWEFYLRLRAISYRLQALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEGLRQDAAEIRKLLQAYRHN	HER2	5,10
828	MGSWWEFHVRLRAIEYRLEALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEQLRLIAANIRHLLQAYRHN	HER2	5,48

829	MGSWWEFHVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAYRHN	HER2	4,56
830	MGSWWEFKVRLKAIEYRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRYIAANIRQLLQAYRHN	HER2	
831	MGSWWEFQVRLAAIEYRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVENLRQLAAHIRSVLQAYRHN	HER2	6,33
832	MGSWWEFQVRLSAIEYRLTALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEELRQKAARIRSLLQAYRHN	HER2	9,61
833	MGSWWEFNIRLHAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVELLREKAAQIRAQLQAYRHN	HER2	9,75
834	MGSWWEFRVRLEAIDYRLKALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEYLRMKAATIRAILQAYRHN	HER2	6,82
835	MGSWYEFDIRLEAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEYLRKKAAVIRSMLQAYRHN	HER2	5,35
836	MGSWWEFRIRLEAIWYRLHALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRIFAANIRSKLQAYRHN	HER2	8,04
837	MGSWWEFNVRLQAIKYRLSALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRKTAAHIRWQLQAYRHN	HER2	5,23
838	MGSWWEFNVRLSAIRYRLLALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEDLRASAAQIRAMLQAYRHN	HER2	6,73
839	MGSWWEFNMRLSAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEIAA FESELQAYKGKGNPEVEILRRLAADIRERLQAYRHN	HER2	3,08
840	MGSWWEFHIRLRAIKYRLYALGGSEAELAAFEKEIAAF ESELQAYKGKGNPEVEDLRILAAEIRAQLQAYRHN	HER2	14,79

Таблица 4. Иллюстративные последовательности антигенных детерминант

SEQ ID	Антиген	Последовательность
2	CD19	MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQ QLTWSRESPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLC QPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGP SSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAP GSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDM WVMETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLL RTGGWK

3	CD19 - сигнал	PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLKLSLG LPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNV EGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKD RPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGP LSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLLLPRATAQDAG KYYCHRGNLTMSFHLEITARPVLWHWLLRTGGWK
4	BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNS VKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLG MANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPA MEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
5	BCMA_ECD	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNS VKGTNA
6	CD20	AGIYAPI
7	CD20	FLKMESLNFIRAHTP
8	CD20	EPANPSEK
9	CD20	KISHFLKMESLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQS
10	CD20	PICVTV
11	CD123 - сигнал	TKEDPNPPITNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSMPAVNN SYCQFGAISLCEVTNYTVRVANPPFSTWILFPENSGKPWAGAENLTCW IHDVDFLSCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVANRRQQYECLHYKTDAQ GTRIGCRFDDISRLSSGSQSSHILVRGRSAAFGIPCTDKFVVFSQIEILTPP NMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRKFRYELQIQKRMQPVITEQVRDR TSFQLLNPGTYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQRFECDQEEGANTRAWR
12	CD37	DKTSFVSFVGLAFVPLQIWSK
13	CD37	RAQLERSLRDVVEKTIQKYGTNPEETAAEESWDYVQFQLRCCGWHYP QDWFQVLILRGNGSEAHRVPCSCYNLSATNDSTILDKVILPQLSRLGHL ARSRHSADICAVPAESHIYREGCAQGLQKWLHNN
14	AFP	MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFF AQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIEKPTGDEQSSGCLENQLPAFLEELC HEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCE AYEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENA VECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQK FTKVNFTEIQKLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQQDT LSNKITECCKLTTLERGQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSS

		GEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTENPLEC QDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHE MTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQG QEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
15	AFP - сигнал	RTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYKEVSKMV KDALTAIEKPTGDEQSSGCLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQ SEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCEAYEEDRETFMNKFIYEI ARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELR ESSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTEIQKLVLDV AHVHEHCCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQQDTLSNKITECCKLTTLER GQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNIFLASFVHEYSR RHPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQES QALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMA ATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSS YANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLIS KTRAALGV
16	P26	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQ NAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEG AADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGV
1117	P26Q217P	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQ NAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEG AADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPP AFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPKLISKTRAALGV
1118	P26 (Q26-V229)	QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQK LISKTRAALGV

1119	P26(Q26-V229) Q217P	QESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRK MAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMK QEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGPK LISKTRAALGV
1120	p26 (K23-V229)	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVG QCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQ TMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEE GQKLISKTRAALGV
1121	p26(K23-V229) Q217P	KYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVG QCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQ TMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEE GPKLISKTRAALGV
1122	p26 (G17-V229)	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTS SELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGQKLISKTRAALGV
1123	p26(G17-V229) Q217P	GEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTS SELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPV NPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQ GVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGPKLISKTRAALGV
41	Зрелый ECD CD22	DSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFHNPEYNKN TSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVQFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSG QLGLRMESKTEKWMERIHLNVSERPFPPHIQLPPEIQESQEVTLTCLLNF SCYGYPIQLQWLLEGVPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPQWSHHG KIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKHTPKLEIKVTPSDAIVREGDSVT MTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVTKDQSGKYCC QVSNDVGPGRSEEVFLQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLA NPLPTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSCVAENILGTG QRGPGAELDVQYPPKKVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTR

		YEWKPHGAWEEPSLGVLKIQNVGWDNTTIACAACNSWCSWASPVAL NVQYAPRDVRVRKIKPLSEIHSGNSVSLQCDFSSSHPKEVQFFWEKNGR LLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVNNSIGQTASKAWTLEVLYAPRRL RVSMSPGDQVMEGKSATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLPYHSQK LRLEPVKVQHSGAYWCQGTNSVGKGRSPLSTLTVYYSPETIGRR
1081	Зрелый ECD CD137	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVF RTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKD CCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSP GASSVTPPAPAREPGHSPQ
1102	CD45RABC человека	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSD PLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSLSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNT TGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTPGSNAISD VPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNTTITANTSDAY LNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKL FTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTL ILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQC GNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGE PQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKY DLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNM TVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCD FRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLII VTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHAD ILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDIL PYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDF WRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVK INQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLL LKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKV DVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELH PYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRN SNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFI MSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQE ICAQYWGEGKQTYGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVY QYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLL IHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTF EQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCV

		NPLGAPEKLPEAKEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1103	CD45RO человека	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSPTPSPTDAYLNASETTTLSPS GSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENV ECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQ LHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKL ENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQ GVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKY VLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMH VKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTD YTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSKALIAFLAFLIIVTSIALLVVLYK IYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIHADILLETYKRKIAD EGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYVDILPYDYNRVELSE INGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETVDDFWRMIWEQKAT VIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDVVVKINQHKRCPDYII QKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDPHLLLKLRRRVNAFS NFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAENKVDVYGYVVKLRR QRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSELHPYLHNMKKRDP PSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKSKNRNSNVIPYDYNRVP LKHELEMSKESEHDSDESSDDDSDSEEPSKYINASFIMSYWKPEVMIAA QGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGDQEICAQYWGEGKQT YGDIEVDLKDTDKSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQ LPAEPKELISMIQVVKQKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIF CALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIAS TYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCVNPLGAPEKLPEA KEQAEGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1104	CD45RA BC резус	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRTTKMPSVPLSSD PLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPSLSSDNTSTHVSPDSLDNASAFNTT GVSSALTPHLPTHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANTTLSPTPRSNDISDVP GERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANTSVSYLNA SETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTCAEKYATIPVDYLYNNKTKLFTA KLNVNENVECTNNNHTHNICTNNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRH KELKLDVPPEVEKFQLDDCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSKITYRF QCGNKTYNKEGIYLENLEPEYEYKCDSEILYNNHKYINITKLIKTDFGIP GQPQNVVCRHEDAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYVSKTAKKCLSLDK HLTTYHLQNLKPYTNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQV

		QNMIVSTSDNSMRVKCEGPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTLVRNLSQSK CDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEPVILRESTSYNSKALIAFLAF LIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIH ADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYV DILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETV DDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDV VVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDP HLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAEN KVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSE LHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKNKN RNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESDHDSDESSDDDSDSEEPSKYINAS FIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGD QEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDTNKSSTYTLRVFELRHSKRKDSR TVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELVSLIQVLKEKLPQKNSSEGNKHHKST PLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMV STFEQYQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDAN CVNPLGATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1105	CD45RABC яванского макака	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRTTKMPSVPLSSD PLPTHTTAFSPASISERENDFSETTPSLSSDNTSTQVSPDSLDNASAFNTT GVSSALTPHLPTHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANTTLSPTPRSNDISDVP GERSTASTFPTDPISPLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANTSVSYLNA SETTTPSPSGSTVISTPTIATTTSKPTCAEKYATIPVDYLYNNKTKLFTA KLNVNENVECTNNNHTHNICTNNEVLNLPECKEMNVFVSHNSCTDRH KELKLDVPPEVEKFQLDDCTPDVEANTTICLKWKIIETFACDKSKITYRF QCGNKTYNKEGIYLENLEPEYEYKCDSEILYNNHKYINITKLIKTDFGIP GQPQNVVCRHEDAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYVNKPAKKCLILDK HLTTYHLQNLKPYTNYSLSLHAYIIAKVQRNGTAATCNFTTESAPPSQV QNMIVSTSDNSMHVKCEVPRDVNGPTGLYHLEVEAGNTLVRNLSQSK CDFSVNNLQYSTYYNLKAYYHNGKYSGEPVILRESTSYNSKALIAFLAF LIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCNLDEQQELVERDDEKQLMNVEPIH ADILLETYKRKIADEGRLFLAEFQSIPRVFSKFPIKEARKPFNQNKNRYV DILPYDYNRVELSEINGDAGSNYINASYIDGFKEPRKYIAAQGPRDETV DDFWRMIWEQKATVIVMVTRCEEGNRNKCAEYWPSMEEGTRAFGDI VVKINQHKRCPDYIIQKLNIVNKKEKATGREVTHIQFTSWPDHGVPEDP

		HLLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVHCSAGVGRTGTYIGIDAMLEGLEAEN KVDVYGYVVKLRRQRCLMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSE LHPYLHNMKKRDPPSEPSPLEAEFQRLPSYRSWRTQHIGNQEENKNKN RNSNVIPYDYNRVPLKHELEMSKESDHDSDESSDDDSDSEEPSKYINAS FIMSYWKPEVMIAAQGPLKETIGDFWQMIFQRKVKVIVMLTELKHGD QEICAQYWGEGKQTYGDIEVDMKDTNKSSTYTLRVFELRHSKRKDSR TVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELVSLIQVLKEKLPQKNFSEGNKHHKST PLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMV STFEQYQFLYDIIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDAN CVNPLGATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEHSVNGPASPALNQGS
1106	ECD CD45RA BC человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSL SPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQ TFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHH SSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKP TCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNL TECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTIC LKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEIL YNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNF TLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRN GSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHE RYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPG EPFILHHSTSYNSK
1107	ECD CD45RO человека	QSPTPSPTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITV DYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSIS HNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTC DTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNAS KIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKD CLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTK SAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTL VRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNS K
1108	ECD	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTS

	CD45RA человека	LSPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIA TTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNN EVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKA DTTICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYK CDSEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQ RSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIA KVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDR NGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHN GDYPGEPFILHHSTSYNSK
1109	CD45RB человека	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTP GSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDY LYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNS CTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQ NITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIK TDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLN LDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAP PSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVR NESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
2010	ECD CD45RAB человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSL SPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQ TFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPS KPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVH NLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTT ICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDS EILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFH NFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQR NGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPH ERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYP GEPFILHHSTSYNSK
2011	ECD CD45RAC человека	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPTHTTAFSPASTFERENDFSETTTSL SPDNTSTQVSPDSLDNASAFNTTDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLA HHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTP SKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEV HNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADT

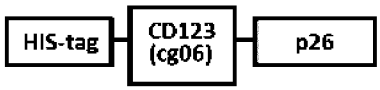
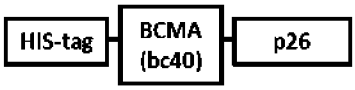
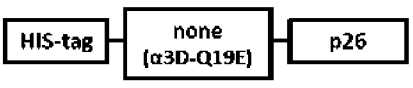
		TICLKWKNIETFTCDTQNITYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCD SEILYNNHKFTNASKIIKTDFGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSF HNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQ RNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGP HERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDY PGEPFILHHSTSYNSK
2012	ECD CD45RBC человека	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPTHADSQTPSAGTDTQTFSGSAANAKLNPTP GSNAISDVPGERSTASTFPTDPVSPLTTTLSLAHHSSAALPARTSNTTITA NTSDAYLNASETTTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLY NKETKLFTAKLNVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCT APDKTLILDVPPGVEKFQLHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNI TYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEYKCDSEILYNNHKFTNASKIIKTD FGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLD KNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPS QVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNE SHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILHHSTSYNSK
2013	CD26 человека	MKTPWKVLLGLLGAAALVTIITVPVVLLNKGTDDATADSRKTYTLTD YLKNTYRLKLYSLRWISDHEYLYKQENNILVFNAEYGNSSVFLENSTF DEFGHSINDYSISPDGQFILLEYNYVKQWRHSYTASYDIYDLNKRQLIT EERIPNNTQWVTWSPVGHKLAYVWNNDIYVKIEPNLPSYRITWTGKED IIYNGITDWVYEEEVFSAYSALWWSPNGTFLAYAQFNDTEVPLIEYSFY SDESLQYPKTVRVPYPKAGAVNPTVKFFVVNTDSLSSVTNATSIQITAP ASMLIGDHYLCDVTWATQERISLQWLRRIQNYSVMDICDYDESSGRW NCLVARQHIEMSTTGWVGRFRPSEPHFTLDGNSFYKIISNEEGYRHICY FQIDKKDCTFITKGTWEVIGIEALTSDYLYYISNEYKGMPGGRNLYKIQ LSDYTKVTCLSCELNPERCQYYSVSFSKEAKYYQLRCSGPGLPLYTLHS SVNDKGLRVLEDNSALDKMLQNVQMPSKKLDFIILNETKFWYQMILPP HFDKSKKYPLLLDVYAGPCSQKADTVFRLNWATYLASTENIIVASFDG RGSGYQGDKIMHAINRRLGTFEVEDQIEAARQFSKMGFVDNKRIAIWG WSYGGYVTSMVLGSGSGVFKCGIAVAPVSRWEYYDSVYTERYMGLP TPEDNLDHYRNSTVMSRAENFKQVEYLLIHGTADDNVHFQQSAQISKA LVDVGVDFQAMWYTDEDHGIASSTAHQHIYTHMSHFIKQCFSLP
2014	CD30 человека	MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYR CPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVE

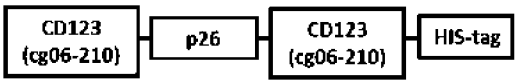
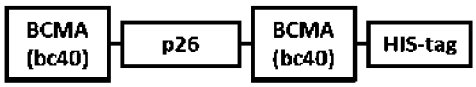
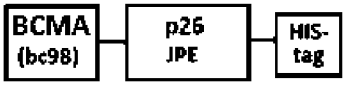
		KTPCAWNSSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIVKFPGT AQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPSSGTIPQAKPTPVSPATSSAST MPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSPTQPCPEGSGDC RKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGM ICATSATNSCARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAPPLGTQPDCN PTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGP VLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLE LVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLES LPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKA ELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEE EGKEDPLPTAASGK
2015	CD33 человека	MPLLLLLPLLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCTFFHPIP YYDKNSPVHGYWFREGAIISRDSPVATNKLDQEVQEETQGRFRLLGDP SRNNCSLSIVDARRRDNGSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHR PKILIPGTLEPGHSKNLTCSVSWACEQGTPPIFSWLSAAPTSLGPRTTHSS VLIITPRPQDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLNVTYVPQNPTTGIFPG DGSGKQETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRKAARTA VGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEELHYA SLNFHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ
2016	CD38 человека	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQ QWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISK HPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFT LEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKT VSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLE AWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVK NPEDSSCTSEI
1138	Зрелый ECD CS1	SGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTTPLVTIQPEGGTII VTQNRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQE YVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCCMEHGEEDVIYTWK ALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPILARKL CEGAADDPDSSM
1139	CS1	MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQV DSIVWTFNTTPLVTIQPEGGTIIVTQNRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKK NDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTC

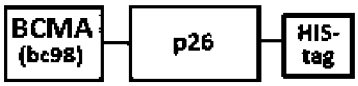
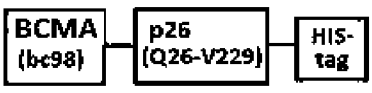
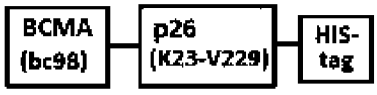
		VTNLTCCMEHGEEDVIYTWKALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMT FICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAADDPDSSMVLLCLLLVPLLLSLFV LGLFLWFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNR TILKEDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI
42	Зрелый ECD HER2	TQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNA SLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVL DNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDT ILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQS LTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHS GICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVG SCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAV TSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEIT GYLYISAWPDSLPDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLR SLRELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDEC VGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLP REYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVA RCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQ RASPLT

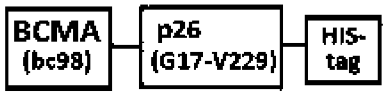
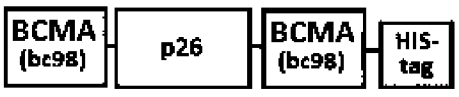
Таблица 5: Иллюстративные адаптеры

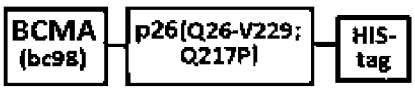
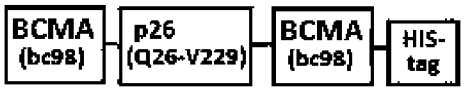
SEQ ID NO:	Дизайн адаптера	Последовательность адаптера
1082		DEMGSWDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEA ELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLR EIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGG SGMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRC SSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAGGGG SGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1083		DEGGGGSMGSWAEFKQRLAAIKTRLQALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIP CQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTN AGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH

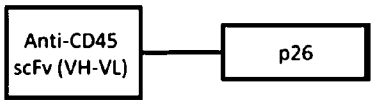
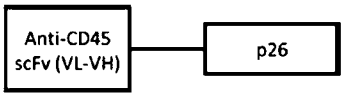
1084		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLREIAAVIR SNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEG AADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYA NRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQ LEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ KLISKTRAALGV
1085		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRYTAATIR RFLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSEDKL LACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQC CTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDD KFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQ KPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEV CFAEEGQKLISKTRAALGV
1086		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSMGS WAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEK EIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIR DELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLEKCF QTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRS CGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSS ELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEG AADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYA NRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDL CQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQ LEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQ

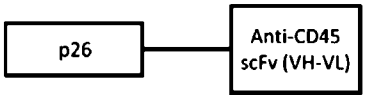
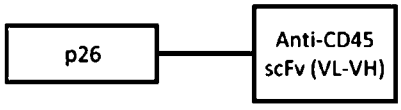
		KLISKTRAALGV
1087		DEGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWQLYALG GTEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPE VEKLREIAAVIRENLQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQ LSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSMGSWDEFGRRLYAIEWQLYALG GTEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPE VEKLREIAAVIRENLQAY RHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1088		DEGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKY IQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVA YTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSMGSWSEFWVRLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSHHHHHHHHHH
1124		DEGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGG

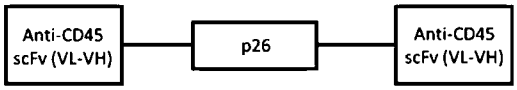
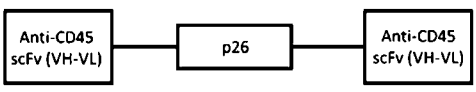
		GGSGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEEL QKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAF LVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATC CQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTP VNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYV PPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCC QGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGG SGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1125		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGG GGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQ ESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYT KKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1126		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQ LSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHHH
1127		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY

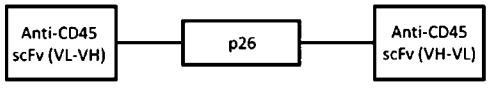
		TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNA FLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAAT CCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMT PVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETY VPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQE FLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCC QGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGG SGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1128		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGE YYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAIT RKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIII GHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTR AALGVGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHH HH
1129		DEGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGG SGGGGSGLEKCFQTENPLECQDKGEEELQK YIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQ LSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGG

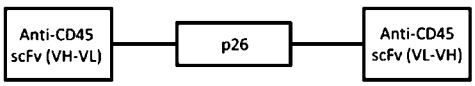
		SGGGGSHHHHHHHHHH
1130		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQ LSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGPKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRERLDALG GSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV EKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSHHHHHHHHH
1131		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQ LSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNP GVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAF SDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINL VKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQE QEVCFAEEGPKLISKTRAALGVGGGGSGGG GSGGGGSHHHHHHHHH
1132		DEMGSWSEFWARLGAIRERLDALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRY TAGTIKRFLQAYRHNGGGGDGGGGSGGGG SGQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLV AYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAA TCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEM TPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQ

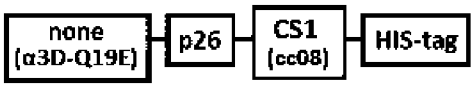
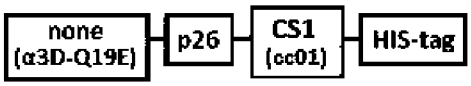
		EFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKC CQGQEQEVCFAEEGQKLISKTRAALGVGGG GSGGGGSGGGGSMGSWSEFWARLGAIRER LDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKG KGNPEVEKLRYTAGTIKRFLQAYRHNGGGG SGGGGSGGGGSHHHHHHHHHH
1401		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINF TPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQ LTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFI FHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKP QITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCF AEEGQKLISKTRAALGV
1402		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTI NFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTS VTVSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENP LECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ

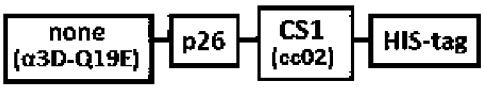
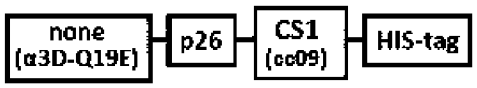
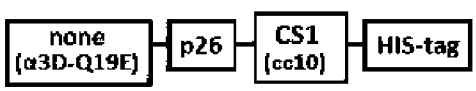
		KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIII GHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTR AALGV
1403		LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQK PQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVC FAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGG GGSGQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSS TINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVR SEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGT SVTVSGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPAS LAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWY QQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGS GTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTF GSGTKLEIK
1404		LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQ CCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDK FIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQK PQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVC FAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGG GGSGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASK SVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASN LESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAA

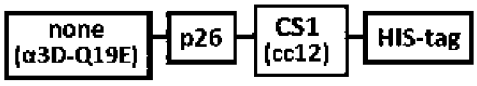
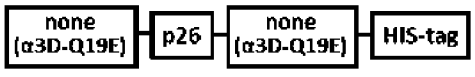
		TYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGG GSAGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINP TSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWG QGTSVTVS
1405		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTI NFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTS VTVSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENP LECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACG EGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSS YANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHK DLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITE EQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEE GQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS KSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDA ATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGG GGSAGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEI NPTSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQ MSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAMDY WGQGTSVTVS
1406		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINF TPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED

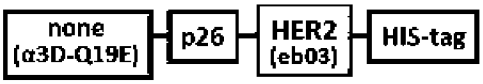
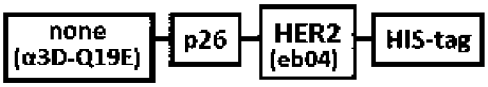
		TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIII GHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTR AALGVGGGGSGGGGSGGGGSGQVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVF ISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARG NYYRYGDAMDY WGQGTSVTVSGGGGSGGGGSAGGGSDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYS YLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR FSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSR ELPFTFGSGTKLEIK
1407		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTS GYSYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQ HSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGSGGGGSAGG GSQVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFD FSRYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTI NFTPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRS EDTALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTS VTVSGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTENP LECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIII

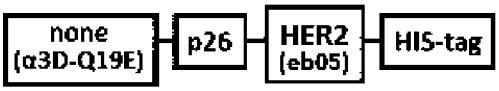
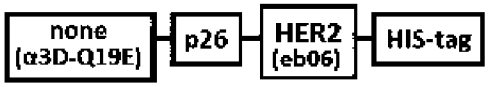
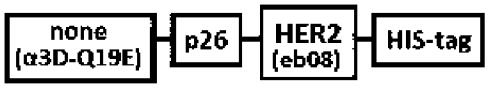
		GHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTR AALGVGGGGSGGGGSGGGGSGQVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKGLEWIGEINPTSSTINFTPSLKDKVF ISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCARG NYYRYGDAMDYW GQGTSVTVSGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQ SPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYL HWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFS GSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSREL PFTFGSGTKLEIK
1408		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFS RYWMSWVRQAPGKGLEWIGEINPTSSTINF TPSLKDKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSED TALYYCARGNYYRYGDAMDYWGQGTSVT VSGGGGSGGGGSAGGGSDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQQK PGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDF TLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPFTFGSGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGLEKCFQTEN PLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQ KLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIII GHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIFHKDLCQAQG VALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIA DFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLISKTR AALGVGGGGSGGGGSGGGGSGDIVLTQSPA SLAVSLGQRATISC RASKSVSTSGYSYLHWYQQKPGQPPKLLIY LASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEE DAATYYCQHSRELPFTFGSGTKLEIKGGGGS

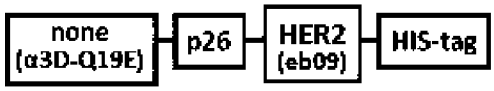
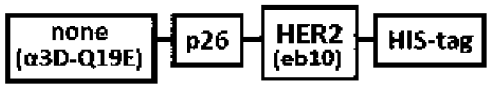
		GGGGSAGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWI GEINPTSSTINFTPSLKDKVFISRDNAKNTLY LQMSKVRSEDTALYYCARGNYYRYGDAM DYWGQGTSVTVS
1500	α3D Q19E-p26-cc08.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFNERLHAIYLRLDALGGSEAELA AFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVETLRRH AAGIRWQLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH
1501	α3D Q19E-p26-cc01.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFEARLSAIYERLEALGGSEAELA AFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEKLRRH AAGIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH

1502	α3D Q19E-p26-cc02.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWVEFFVRLDAIWERLEALGGSEAELA AFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVETLRFHA AGIRQKLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSH HHHHHHHHH
1503	α3D Q19E-p26-cc09.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWNEFKLELAFIKDWLEALGGSEAELA NFEEAIAEFEAGLQGYKGKGNPEVEALRKE AAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH
1504	α3D Q19E-p26-cc10.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP

		QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVESLRFH AAGIRQHLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH
1505	α3D Q19E-p26-cc12.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGV GQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGS GGGGSGMGSWHHFKMHLAGIKLQLEALGG SEAELAEFEEWIADFEGALQDYKGKGNPEV EALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGG SGGGGSHHHHHHHHHH
1506	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.α3D(Q19E).HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGV GQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE

		VCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGS GGGGSGMGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGG SEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVE ALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSHHHHHHHHHH
1507	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWAEFRWRLHAIWLQLGALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQ DAAQIKYILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGG SHHHHHHHHHH
1508	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWKTFKIELAGIKLELEALGGSEAELA GFENAIAQFESSLQYYKGKGNPEVEALRKE AAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH

1509	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGV GQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGS GGGGSGMGSWHEFLRRLLAIEMRLYALGG SEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVE HLRVRAASIRQMLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSHHHHHHHHHH
1510	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWWEFRVRLEAIDYRLKALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEYLRM KAATIRAILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH
1511	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP

		QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWYEFRWRLHAIWLRLGALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEWLRQ DAAQIRYILQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH
1512	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSE DKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGV GQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSD DKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQE VCFAEEGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGS GGGGSGMGSWWEFNIRLHAIDYRLKALGG SEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVE LLREKAAQIRAQLQAYRHNGGGGSGGGGS GGGGSHHHHHHHHHH
1513	α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAA FEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEA AAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSG LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQAL AKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAP QLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCC TSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPAFSDDKFIF HKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQI TEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAE

		EGQKLISKTRAALGVGGGGSGGGGSGGGGS GMGSWWEFNMRLSAIKYRLYALGGSEAEL AAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEILRRL AADIRERLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGS HHHHHHHHHH

Таблица 6 Иллюстративные последовательности CAR ADBD

SEQ ID NO:	Дизайн CAR	Последовательность CAR
1089	CTsp-Flag-GSлинкер-α3D(Q19E)-GSлинкер -CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAY KGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGQAGSGTTTPAPR PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
1090	CTsp-Flag-GSлинкер-cg06-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WDEFGRRLYAIEWRLYALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVEKLREIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
1091	CTsp-Flag-GSлинкер-bc40-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WSEFWVRLGAIRERLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAY KGKGNPEVEKLRYTAATIRRFLQAYRHNGGGGSGGGGSGT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM

		RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPPR
1092	CTsp-Flag-GSлинкер-af03-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVENLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSG TTTPAPRPPTPAPTIASMGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEA ELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQ AYRHNQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
1093	CTsp-Flag-GSлинкер-af05-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WLEFYHRLNAIDSRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAY KGKGNPEVESLRDHAAHIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSGT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
1133	CTsp-Flag-GSлинкер-af59-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSG TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR
1134	CTsp-Flag-	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS

	GSлинкер-af83-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	WSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVESLRVHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSG TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR
1135	CTsp-Flag-GSлинкер-af99-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WFEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSG TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYK QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR
1136	CTsp-Flag-GSлинкер-af101-GSлинкер-CD8H-TM-41BB-CD3ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDKGGGGSGGGGSMGS WSEFYDRLNAIDARLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQA YKGKGNPEVESLREHAAAIREWLQAYRHNGGGGSGGGGSG TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA TKDTYDALHMQALPPR

Пример 2. Т-клетки CAR домена D уничтожают опухолевые клетки, экспрессирующие мишень домена D

[0698] Цитолитическую активность Т-клеток, экспрессирующих CAR ADBD - оценивали на панели опухолей с использованием соотношений эффекторных клеток и клеток-мишеней в диапазоне от 1:4 до 1:64. Цитолитическая активность CD123-связывающего CAR (cg06, SEQ ID NO: 1090); CAR, связывающий BCMA (bc40, SEQ ID NO: 1091), сравнивали с CAR без известной специфичности к мишени (α3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089).

[0699] 10000 Т-клеток, экспрессирующих указанные CAR, инкубировали с увеличением количества мишени опухоли $CD123^+/BCMA^-$ (MOLM13) (Фиг. 1A); мишени опухоли $CD123^-/BCMA^+$ (H929)(Фиг. 1B); мишени опухоли $CD123^-$ (RAJI)(Фиг. 1C); или мишени опухоли $CD123^+/BCMA^-$ (MOLM13)(Фиг. 1D). Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы.

Пример 3. Связывание адаптера ассоциируется со специфичностью связывания адаптера и CAR

[0700] Репортерные клетки Jurkat NFAT-люцифераза трансдуцировали отрицательным контролем CAR (α3D-Q19E, SEQ ID NO: 1089), p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) или BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091). На Фиг. 2A, клетки Jurkat, трансдуцированные CAR, инкубировали с 0,5 мкг белка-адаптера (SEQ ID NO: 1082-1085) при 4°C в течение 20 минут, промывали, а затем окрашивали анти-HIS PE (клон J095G46, 4°C в течение 20 минут). Также оценивали экспрессию CAR на основе окрашивания FLAG (клон L5) в сравнении с иммунизированными трансдуцированными клетками Jurkat (Фиг. 2B).

Пример 4. Связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: специфичность адаптера управляет лизисом клеток-мишеней

[0701] 40000 клеток $CD123^+BCMA^-$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с различными адаптерами (SEQ ID NO: 1082-1084) в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E: T равное 1: 2, донор D14-053017, 7 сутки), трансдуцированных BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера (см., Фиг. 3A). Контроль CD123-специфических CAR Т-клеток (cg06, SEQ ID NO: 1090), культивируемых при том же соотношении, использовали в качестве положительного контроля для лизиса.

[0702] На Фиг. 3B, 40000 клеток $CD123^+BCMA^-$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E: T равное 1: 2, донор D16-061317, 7 сутки), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092) или Af05, SEQ ID NO: 1093) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Контроль CD123-связывающих CAR Т-клеток (cg06, SEQ ID NO: 1090), культивируемых при том же соотношении, использовали в качестве положительного контроля для лизиса.

[0703] На Фиг. 3C 40000 клеток $BCMA^+$ NCI H929-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085 в присутствии или отсутствии 10000 Т-клеток (отношение E: T, равное 1:4, донор D15-062017, 8 сутки) трансдуцированных контролем или трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092 или Af05, SEQ ID NO: 1093) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NCI-H929-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера.

Пример 5. Связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: специфичность адаптера управляет выработкой цитокинов Т-клетками CAR

[0704] Донорные Т клетки D14-053017,трансдуцированные BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091) культивировали в течение ночи с различными адаптерами (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083 или cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или отсутствии клеток $CD123^+BCMA^-$ MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивируемые супернатанты собирали и оценивали на продуцирование IL-2 (Фиг. 4A) и IFN-γ (Фиг. 4B). На Фиг. 4C и 4D, донорные Т-клетки D15-062017, трансдуцированные p26-связывающими CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092 или Af05, SEQ ID NO: 1093) культивировали в течение ночи с CD123-связывающим адаптером (cg06p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или отсутствии клеток $CD123^+BCMA^-$ MOLM13 (25000 Т-клеток и клеток-мишеней). Культивируемые супернатанты собирали и оценивали на продуцирование IL-2 (Фиг. 4C) и IFN-γ (Фиг. 4D).

Пример 6. Т-клетки CAR пролиферируют после воздействия адаптера, который связан с CAR и связан с опухолью, экспрессирующей AD, распознаваемую адаптером.

[0705] На Фиг. 5 донорные клетки D16-062717, трансдуцированные AFP-связывающим CAR (Af03, SEQ ID NO: 1092) были мечены CFSE (10 минут при 0,5 мкМ), затем культивировались (25000) в присутствии CD123-связывающего адаптера (cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) или BCMA-связывающего адаптера (bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) в присутствии или отсутствии митомицин-С-обработанных $CD123^-$ $BCMA^+$ NCI-H929 клеток (25000) в течение 72 часов. Через 72 часа клетки окрашивали на CD3, затем анализировали на абсолютные количества $CD3^+$ клеток с помощью проточной цитометрии.

Пример 7. Связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: сигналинг специфичности адаптера Т-клетками CAR

[0706] 50000 репортерных клеток предварительно трансдуцированных BCMA-

связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091) культивировали 5 часов в присутствии различных адаптеров (cg06-BCMA, SEQ ID NO: 1082; α3D-BCMA, SEQ ID NO: 1083 или cg06-p26, SEQ ID NO: 1084) в присутствии или отсутствии 50000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM14, затем оценивали на активность люциферазы (Фиг. 6A).

[0707] 50000 репортерных клеток предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) культивировали 5 часов в присутствии адаптеров (α3DQ19E-BCMA, SEQ ID: 1086; bc40-p26, SEQ ID NO: 1085) в присутствии или отсутствии 50000 клеток $BCMA^{+}$ NCI-H929, затем оценивали на активность люциферазы (Фиг. 6B).

[0708] На Фиг. 6A и 6B показано, что связывание адаптера совпадающих CAR: адаптер и мишень: адаптер управляет сигналингом с помощью CAR-экспрессирующих клеток-репортеров Jurkat NFAT-люцифераза.

Пример 8. Адаптеры, содержащие домены D или ScFv, управляют клеткой CAR: адаптер-опосредованный лизис клеток-мишеней

[0709] CD123-связывающий адаптер с AD BCMA (SEQ ID NO: 1082) оценивали в отношении его способности функционировать с контрольным CAR (α3DQ19E, SEQ ID NO: 1089), BCMA-связывающим CAR (bc40, SEQ ID NO: 1091) или BCMA-специфическим scFv CAR (c11D5-3), полученный из WO 2010/104949 A2.

[0710] 40000 клеток $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза инкубировали с адаптером Cg06-BCMA (SEQ ID NO: 1082) в присутствии или отсутствии 20000 Т-клеток (отношение E:T равное 1: 2, донор D14-062717, 9 сутки), трансдуцированных контрольным CAR (SEQ ID NO: 1089), BCMA-связывающим CAR (SEQ ID NO: 1091) или BCMA- связывающим scFv CAR (c11D5-3) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок MOLM13-GFP/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Сплошные линии показывают рассчитанные нелинейные кривые с тремя параметрами, а пунктирная линия для c11D5-3 представленатолько в иллюстративных целях (Фиг. 7A). Клетки $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/люцифераза культивировали в том же эксперименте, что и в Фиг. 7A с трансдуцированными Т-клетками в отсутствие белка-адаптера (Фиг. 7B).

[0711] На Фиг. 7A и 7B показано, что CD123-специфический адаптер с антигенной детерминантой BCMA может функционировать с BCMA-специфическим доменом D CAR (bc40) или BCMA- специфическим scFv CAR (c11D5-3).

Пример 9. Использование нескольких адаптеров для нацеливания клетки CAR на несколько антигенных мишеней

[0712] 10^5 клеток Jurkat NFAT-люцифераза, трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) инкубировали с 0,5 мкг адаптеров (SEQ ID NO: 1084, SEQ ID NO: 1085) при указанном соотношении 4 °C в течение 20 минут промывали, а затем инкубировали с CD123-Fc и биотинилированным BCMA (0,5 мкг каждого/(4 °C в течение 20 минут), промывали, затем связывание детектировали с анти-Fc A488 и стрептавидином-PE. На Фиг. 8A представлен анализ проточной цитометрии CD123-связывания и BCMA-связывания с их соответствующими белками-мишенями, на Фиг. 8B представлено сравнение средней интенсивности флуоресценции (MFI) MFI A488 (CD123-связывание, левая ось) и MFI PE (BCMA-связывание, правая ось) данные проточной цитометрии представлены на Фиг. 8A.

[0713] На Фиг. 8A и 8B показано, что AFP-специфические CAR могут одновременно иметь способность связываться с CD123 и BCMA посредством инкубации с несколькими белками-адаптерами.

Пример 10. Применение двойных адаптеров связывающих доменов для улучшения сигналинга CAR

[0714] 50000 репортерных клеток предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) культивировали 5 часов в присутствии CD123-связывающего адаптера (cg06-p26, SEQ ID: 1084) или двухвалентного адаптера (cg06-p26-cg06, SEQ ID NO: 1087) в присутствии 50000 клеток $CD123^+$ MOLM13 или Cd123-дефицитных MOLM13, затем оценивали на активность люциферазы. CD123-дефицитные клетки были получены с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9 (Фиг. 9A). 50000 репортерных клеток предварительно трансдуцированных p26-связывающим CAR (af03, SEQ ID NO: 1092) культивировали 5 часов в присутствии BCMA-связывающего адаптера (bc40-p26, SEQ ID: 1085) или двухвалентного адаптера ((bc40-p26-bc40, SEQ ID NO: 1088) в присутствии или отсутствии 50000 клеток $BCMA^+$ U266, затем оценивали на активность люциферазы (Фиг. 9B).

[0715] На Фиг. 9A и 9B показано, что двойные адаптеры связывающих доменов управляют усилением сигналинга клетками Jurkat, экспрессирующих CAR, по сравнению с единичными адаптерами связывающих доменов.

Пример 11. CAR T-клетки с CD45-специфическим доменом D уничтожают клетки-мишени, экспрессирующие CD45

[0716] T-клетки будут трансдуцированы с помощью CAR, содержащего CD45-специфический домен D. CD45- CAR T-клетки, экспрессирующие CAR, содержащие CD45 специфический домен D человека будет генерироваться с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. CD45-специфические гРНК и кРНК и Cas9

будут получены из коммерческих источников. Самолизующую активность CD45-CAR T-клеток будут оценивать с использованием анализов на пролиферацию, жизнеспособность и/или цитотоксичность клеток, например, окрашивания 7-AAD и анализа высвобождения хрома. Самолизис CD45-CAR T-клеток сравнивают с CD45+ контрольными CAR T-клетками, экспрессирующими тот же CAR, содержащий CD45-специфический домен D.

[0717] Цитолитическая активность CD45-T-клеток, экспрессирующих CAR, содержащих CD45-специфический домен D человека, будет оцениваться на панели CD45+ клеток-мишеней с использованием соотношений эффекторных клеток и клеток-мишеней в диапазоне от 1:4 до 1:64. Цитолитическая активность CD45-CAR T-клеток будет сравниваться с CAR без известной специфичности к мишени.

Пример 12. Лизис клеток-мишеней направленный CD45-специфическим адаптером

[0718] CD45-CAR T-клетки будут создавать с использованием технологии генной инженерии CRISPR/Cas9. CD45-специфические гРНК и кРНК и Cas9 будут получены из коммерческих источников. Самолизующую активность CD45-CAR T-клеток будут оценивать с использованием анализов на пролиферацию, жизнеспособность и/или цитотоксичность клеток, например, окрашивания 7-AAD и анализа высвобождения хрома. Самолиз CD45-CAR T-клеток будет сравниваться с CD45+ контрольными CAR-T-клетками.

[0719] Цитолитическая активность CD45-T-клеток, экспрессирующих CAR, содержащих CD45-специфический домен D человека, будет оцениваться на панели CD45+ клеток-мишеней с использованием соотношений эффекторных клеток и клеток-мишеней в диапазоне от 1:4 до 1:64. Цитолитическая активность CD45-CAR T-клеток будет сравниваться с CAR без известной специфичности к мишени.

[0720] Клетки-мишени CD45+ будут инкубировать с различными адаптерами, содержащими специфический для CD45 домен D и p26, в присутствии или в отсутствие CD45-T-клеток, трансдуцированных p26-связывающим CAR, в течение 16 часов. Через 16 часов клетки будут промывать и оценивать активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок клеток-мишеней, культивируемых в отсутствие T-клеток или белка-адаптера. Контроль CD45-специфических CAR T-клеток, культивируемых при том же соотношении, будут использовать в качестве положительного контроля для лизиса.

Пример 13. Адаптер, содержащий усеченный p26, обладает улучшенной биологической активностью в анализе цитотоксичности

[0721] Анализ структуры p26 выявил N-концевое растяжение остатков, которые, по прогнозам, увеличивали потенциал для агрегации и / или протеолиза. Эта N-концевая последовательность также содержит предсказанную пару дисульфидных связей, которая

потенциально может дестабилизировать белок, если цистеины не спарены, или усиливать субоптимальную конформацию белка, если образуется дисульфидная связь. Чтобы элиминировать эти потенциальные обязательства развития, были подготовлены усеченные по N-концу варианты p26. В p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1118) первые 16 остатков p26 были удалены для удаления дисульфидной пары цистеинов (C4 - C13). В p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1120) первые 22 остатка p26 были удалены, чтобы дополнительно устранить начало предсказанного домена альбумина 3. В p26(Q26-V229) первые 25 остатков были удалены, чтобы устранить два гидрофобных остатка (YI) за пределами усечения K23 и, таким образом, сделать N-конец на одном уровне с предполагаемой глобулярной областью p26. Связывание полноразмерного и усеченного p26 с FcRn оценивали с помощью ИФА. Адаптеры, содержащие полноразмерный p26 или усеченный вариант p26 (Q26-V229), связываются с FcRn зависимым от pH образом, причем более высокая аффинность связывания наблюдается при pH 6,0, чем при pH 7,4.

[0722] Биологическая активность адаптеров, включающих полноразмерный p26 или усеченные варианты p26(G17-V229), p26(K23-V229) или p26(Q26-V229) были протестированы в различных анализах цитотоксичности на основе люциферазы. Удивительно, что адаптеры, содержащие усеченный p26, имели более высокую биологическую активность, чем адаптеры, содержащие полноразмерный p26.

[0723] 40000 клеток $BCMA^+$ NALM6/люцифераза инкубировали с адаптерами BCMA(bc98)-p26 JPE (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127), или BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128), в присутствии 10000 T-клеток (отношение E:T, равное 1:4), трансдуцированных с a p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NALM6/люцифераза, культивируемых в отсутствие T-клеток или белка-адаптера. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имели более высокую биологическую активность, чем адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Значения EC50, измеренные для адаптеров, были следующими:

Адаптер	EC50
JPE BCMA(bc98)-p26	1,135
BCMA(bc98)-p26	1,962
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1294
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,2232

BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,367

[0724] 40000 клеток BCMA$^+$ NCI H929/люцифераза инкубировали с адаптерами JPE BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229) (SEQ ID NO: 1127), или BCMA(bc98)-p26(G17-V229) (SEQ ID NO: 1128), в присутствии 10000 Т-клеток (отношение E:T, равное 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NCI-H929/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имели более высокую биологическую активность, чем адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Значения EC50, измеренные для адаптеров, были следующими:

Адаптер	EC50
JPE BCMA(bc98)-p26	0,367
BCMA(bc98)-p26	0,3869
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,04357
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0,06069
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0,1318

[0725] Присутствие замены Q127P в усеченном p26 не изменило биологическую активность адаптера. 40000 клеток BCMA$^+$ NCI H929/люцифераза инкубировали с адаптерами BCMA(bc98)-p26 (SEQ ID NO: 1124), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229) (SEQ ID NO: 1126), или BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P (SEQ ID NO: 1131), в присутствии 10000 Т-клеток (отношение E:T равное 1:4), трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NCI-H929/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имели более высокую биологическую активность, чем адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26 с заменой Q217P или без нее, имели практически одинаковую биологическую активность. Измеренные значения EC50 были следующими:

Адаптер	EC50

BCMA(bc98)-p26	0,5243
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0,1142
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P	0,143

[0726] Двухвалентные адаптеры, содержащие усеченный вариант p26, также работают лучше, чем соответствующий адаптер, содержащий полноразмерный p26. 40000 клеток $BCMA^+$ NCI H929 /люцифераза инкубировали с адаптерами BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1129), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1132) или BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98) (SEQ ID NO: 1130), в присутствии 10000 Т-клеток (отношение E:T, равное 1:4) трансдуцированных p26-связывающим CAR (Af59, SEQ ID NO: 1133) в течение 16 часов. Через 16 часов клетки промывали и оценивали активность люциферазы. Процент лизиса оценивали на основе лунок NCI-H929/люцифераза, культивируемых в отсутствие Т-клеток или белка-адаптера. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26, имели более высокую биологическую активность, чем адаптеры, содержащие полноразмерный p26. Адаптеры, содержащие усеченные варианты p26 с заменой Q217P или без нее, имели практически одинаковую биологическую активность. Значения EC50, измеренные для адаптеров, были следующими:

Адаптер	EC50
BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)	0,008227
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)	0,00256
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98)	0,001812

Пример 14. Связывание усеченного и полноразмерного p26 с FcRn человека зависит от pH

[0727] Связывание полноразмерного и усеченного p26 с FcRn оценивали с использованием формата ИФА, в котором лунки 96-луночного планшета покрывали адаптером (bc40-p26 (SEQ ID NO:1085), bc98-p26(Q26-V229)-bc98 (SEQ ID NO:1132), HSA, bc40 (SEQ ID NO:197 с HIS-меткой (гистидиновой меткой)) или без покрытия) в течение ночи при 4 °C. Затем лунки блокировали PBS + 1 % рыбий желатин в течение 1 часа при 22 °C. Параллельные лунки затем промывали PBS + 0,1 % Tween при pH 6,0 или 7,4. Биотинилированный FcRn человека в PBS + 1 % рыбий желатин (pH 6,0 или 7,4) серийно разбавляли и добавляли в лунки и инкубировали в течение 1 часа при 22 °C. После промывания PBS + 0,1 % Tween при pH 6,0 или 7,4 добавляли стрептавидин-HRP (в

PBS + 1 % рыбий желатин при pH 6,0 или 7,4). После заключительной промывки сигнал вырабатывали с использованием реагента TMB и определяли количественно путем измерения оптической плотности при A450. Как показано на Фиг.10, адаптеры, содержащие полноразмерный p26 или усеченный вариант p26 (Q26-V229), связываются с FcRn зависимым от pH образом, причем более высокая аффинность связывания наблюдается при pH 6,0, чем при pH 7,4.

Пример 15. Адаптеры, содержащие CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319), специфические для ADBD, модулируют внутриклеточный сигналинг и уничтожение CS1-положительных опухолей

[0728] Связывающие CS1 домены (ADBD) выделяли путем пэннинга библиотек фагов ADBD на внеклеточном домене белка CS1 человека. Репрезентативные связывающие CS1 ADBD были слиты с p26 в биспецифическом формате с не связывающимся α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) для генерации белков-адаптеров для функционального тестирования в комбинации с af59-CAR (SEQ ID NO: 1133), экспрессирующими клетками JNL10 или T клетками человека, экспрессирующими af59-CAR.

Конструкты адаптера CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319)	SEQ ID NO адаптера:	ADBD CS1 SEQ ID NO:	ID клона ADBD CS1
□3D Q19E-p26-cc08.HIS	1500	787	cc08
□3D Q19E-p26-cc01.HIS	1501	780	cc01
□3D Q19E-p26-cc02.HIS	1502	781	cc02
□3D Q19E-p26-cc09.HIS	1503	788	cc09
□3D Q19E-p26-cc10.HIS	1504	789	cc10
□3D Q19E-p26-cc12.HIS	1505	791	cc12

[0729] Среди адаптеров, протестированных в ADBD cc02 и cc08, обнаружены наиболее мощные сигналинг NFAT при культивировании в присутствии экспрессирующих af59-CAR клеток JNL10 и CS1-положительной линии опухолевых клеток MM.1S (Фиг. 11A).

[0730] ADBD cc02 CS1 (SEQ ID NO: 781) был слит с p26 и либо необязательным α3DQ19E DD (SEQ ID NO: 1021) или BCMA-связывающим bc98 DD (SEQ ID NO: 201). Была оценена способность полученных адаптеров индуцировать сигналинг в клетках

JNL10, экспрессирующих af59-CAR, в присутствии BCMA-положительной и CS1-положительной клеточной линии MM.1S. Как показано на Фиг. 11B, биспецифический адаптер bc98-p26-cc02, способный связывать как CS1, так и с BCMA, был более мощным в своей способности передавать сигналы, чем моноспецифический BCMA-связывающий адаптер bc98-p26-α3DQ19E и моноспецифический CS1-связывающий адаптер α3DQ19E-p26-cc02.

[0731] af59-CAR (SEQ ID NO: 1133) был трансдуцирован в нормальные Т-клетки человека и оценивали способность этих клеток уничтожать опухоли H929 (BCMA++, CS1+) и MM.1S (BCMA++, CS1++) с использованием указанных адаптеров. Данные, показанные на Фиг. 11C и D, указывают на то, что биспецифический bc98-p26-cc02 является эффективным адаптером для уничтожения HT929 (высокая экспрессия как BCMA и CS1), так и MM.1S (высокая BCMA, низкая CS1).

Пример 16. Адаптеры, содержащие HER2-связывающий ADBD, индуцируют сигналинг в экспрессирующих Af59-CAR клетках JNL10, культивируемых с HER2-положительными опухолевыми клетками SKBR3, α3D (Q19E)-p26-Eb (08) или адаптеры на основе аффитело/дарпин

[0732] Связывающие HER2 (ERBB2, CD340) домены (ADBD) выделяли путем пэннинга библиотек фагов ADBD на внеклеточном домене белка HER2 человека. Репрезентативные связывающие HER2 ADBD были слиты с p26 в биспецифическом формате с не связывающимся α3DQ19E (SEQ ID NO: 1021) для генерации белков-адаптеров для функционального тестирования в комбинации с af59-CAR (SEQ ID NO: 1133), экспрессирующими клетками JNL10 или Т клетками человека, экспрессирующими af59-CAR.

Конструкты адаптера HER2 (erbB2)	SEQ ID NO конструкта адаптера:	ADBD HER2 SEQ ID NO:	ID клона ADBD
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.α3D(Q19E).HIS	1506	Н/Д	Н/Д
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS	1507	804	eb03
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS	1508	814	eb04
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS	1509	810	eb05
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS	1510	834	eb06

α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS	1511	809	eb08
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS	1512	833	eb09
α3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS	1513	839	eb10

[0733] Адаптеры продемонстрировали ряд активностей в своей способности индуцировать сигналинг JNL10 NFAT при культивировании в присутствии экспрессирующих af59-CAR клеток JNL10 и HER2-положительных опухолевых клеток SKBR3. Как показано на Фиг. 12A, адаптер, содержащий eb08, был самым мощным стимулятором в этом анализе.

[0734] Затем адаптер, содержащий eb08, сравнивали с другими адаптерами, содержащими связывающие домены HER2, полученные из аффител (zHER2 (4) и zHER2 (342)) или дарпинов (9.29 и G3). Как показано на Фиг. 12B, сигналинг NFAT в клетках JNL10, опосредованная адаптером, содержащим eb08, больше, чем передача, опосредованная адаптером, содержащим zHERs: 4, сравнима с сигналингом, опосредованным адаптером, содержащим 9.29, и меньше, чем у G3 и zHER2: 342.

[0735] Способность адаптеров, содержащих HER2-связывающий домен eb08 и eb04, вызывать уничтожение опухоли (SKBR3) сравнивали с адаптерами, содержащими другие HER2-связывающие домены, полученные из аффител (zHER2 (4) и zHER2 (342)) или дарпинов (9.29 и G3), Каждый адаптер инкубировали с нормальными Т-клетками человека, трансдуцированными af59-CAR, который связывает p26, обнаруженный в каждом адаптере. Лизис SKBR3 определяли количественно в 16-часовом анализе на основе люциферазы при соотношении эффектор и мишень, равном 1:5. Результаты анализа, представленные на Фиг. 12C, демонстрируют, что адаптеры, содержащие eb08 или eb04, модулируют лизис опухоли в зависимости от дозы.

[0736] В данной заявке ссылки на различные публикации указываются по имени и дате автора или по номеру патента или номеру патентной публикации. Описание этих публикаций полностью включено в данную заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать состояние данной области техники, известное специалистам в ней в на дату изобретения, описанную и заявленную в данном документе. Тем не менее, цитирование ссылки в данном документе не должно рассматриваться как подтверждение того, что такая ссылка является предыдущим уровнем техники для настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, подходящая для применения в терапии, содержащая клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR) и адаптер, причем

(a) CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени, причем первая AD представляет собой p26 AFP, AFP, CD123, BCMA или CS1, и при этом вторая AD представляет собой CS1, BCMA, CD19, CD22, CD45, CD123, HER2, TACI, BAFFR или PDL1;

(b) CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(c) CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

(d) CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой связывающий домен альтернативного каркаса (ASBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

(e) CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, содержащий ASBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

(f) CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени;

(g) CAR содержит (i) домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на клетке-мишени; или

(h) CAR содержит (i) первый домен D, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) второй домен D, который связывается со второй AD на клетке-мишени.

2. Композиция по п. 1, в которой CAR характеризуется одним или более из:

(a) CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv);

(b) CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD);

(c) CAR содержит домен D и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

(d) CAR содержит 2 ADBD;

(e) CAR содержит ASBD и scFv;

(f) CAR содержит домен D и scFv;

(g) CAR содержит 2 ASBD;

(h) CAR содержит 2 домена D;

(i) внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

(j) внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

(k) внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

(l) внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

(m) внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

(n) внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

(o) CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

(p) CAR связывается с BCMA и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

(q) CAR связывается с CD123 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 340-77 и 773;

(r) CAR связывается с CD19 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

(s) CAR связывается с CD22 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

(t) CAR связывается с CS1 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

(u) CAR связывается с HER2 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

(v) CAR связывается с TACI или BAFFR;

(w) CAR связывается с PDL1 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

(x) CAR связывается с p26 AFP и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

(y) CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

(z) CAR связывается с CD19 и CD123;

(aa) CAR связывается с BCMA или CS1;

(bb) CAR связывается с CD22 и CD123;

(cc) CAR связывается с PDL1 и CD123;

(dd) CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123;

(ee) CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

(ff) CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

(gg) CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

(hh) CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

(ii) CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

(jj) CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

(kk) CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

(ll) CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

(mm) CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

(nn) CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD,

который связывается с CD123;

(oo) CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

(pp) CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123; и

(qq) CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, в которой адаптер характеризуется одним или более из:

(a) адаптер содержит AD, который представляет собой эпитоп p26 AFP или AFP, и, необязательно, содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123;

(b) адаптер содержит AD опухолевого антигена, причем, необязательно, опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

(c) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

(d) адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

(e) адаптер содержит домен D и, необязательно, при этом адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

(f) адаптер содержит два ADBD; при этом, необязательно, два ADBD (i) являются одинаковыми, (ii) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (iii) связываются с различными AD одного и того же антигена или (iv) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке, или (v) связываются с различными антигенами на разных клетках;

(g) адаптер содержит два ASBD;

(h) адаптер содержит два домена D и, необязательно, при этом адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 44-1079;

(i) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

(j) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой домен D;

(k) адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

(l) адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338

и 339;

(m) адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

(n) адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

(o) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

(p) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

(q) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

(r) адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI;

(s) адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR;

(t) адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

(u) адаптер является биспецифическим;

(v) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

(w) адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

(x) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123; и

(y) адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123.

4. Композиция по любому из пп. 1-3, в которой

(a) клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

(b) клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку, выбранную из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии

Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(c) клетка-мишень представляет собой множественную миелому;

(d) по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку, необязательно, при этом опухолевую клетку выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(e) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки, необязательно, при этом клетки опухоли выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточноголейкоза и миелодисплазии;

(f) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки одного и того же типа, необязательно, при этом опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(g) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки различных типов, необязательно, при этом опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(h) клетка-мишень представляет собой раковую клетку, выбранную из: рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легкого; и/или

(i) клетка-мишень представляет собой рак молочной железы или рак яичника.

5. Композиция по любому из пп. 1-4,

(a) в которой клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

(b) в которой клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку; или

(c) в которой клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой NK-клетку.

6. Способ уничтожения клетки-мишени, включающий приведение в контакт клетки-мишени с композицией по любому из пп. 1-5.

7. Способ уничтожения клетки-мишени, доставки иммунного ответа к клетке-мишени, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата или лечения гематологической злокачественной опухоли, включающий

(a) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(1) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую CAR, при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(b) приведение в контакт композиции, содержащей первую клетку-мишень, с адаптером, причем

(1) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD на указанной первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

(c) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(1) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку, экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(d) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с адаптером, причем

(1) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит клетку,

экспрессирующую химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(e) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(f) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(1) первая AD присутствует на первой клетке-мишени;

(2) композиция, содержащая первую клетку-мишень, дополнительно содержит вторую клетку-мишень и адаптер, содержащий (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на второй клетке-мишени; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на первой клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(g) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; или

(h) приведение в контакт композиции, содержащей клетку-мишень, с клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) композиция, содержащая клетку-мишень, дополнительно содержит адаптер, содержащий (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой AD на первой клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

8. Способ уничтожения клетки-мишени, перенаправления уничтожения клетки-мишени, доставки иммунного ответа к клетке-мишени, направления иммунного ответа на клетку-мишень, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, перенаправления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, направления лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, лечения гематологической злокачественной опухоли, перенаправления лечения гематологической злокачественной опухоли или направления лечения гематологической злокачественной опухоли у пациента, включающий

(a) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(b) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

(c) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной

детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(d) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(e) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(f) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; а

(2) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(g) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный

домен;

(h) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(i) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на указанной клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(j) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD) на первой клетке-мишени, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на второй клетке-мишени;

(k) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(l) введение адаптера пациенту, при этом

(1) пациента лечили клеткой, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), при этом CAR содержит (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; а

(2) адаптер содержит (i) указанную первую AD и (ii) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается со второй AD на указанной клетке-мишени;

(m) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) и вторая AD присутствуют на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую AD и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной второй AD на указанной клетке-мишени; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на клетке-мишени или адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(n) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) пациента лечили адаптером, содержащим (i) указанную первую антигенную детерминанту (AD) и (ii) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается со второй AD на клетке-мишени; а

(2) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной первой AD на адаптере, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен;

(o) включающий введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который представляет собой ASBD, который связывается с указанной второй AD, (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; или

(p) введение пациенту клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор (CAR), причем

(1) первая антигенная детерминанта (AD) присутствует на клетке-мишени;

(2) пациента лечили адаптером, содержащим (i) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который представляет собой ASBD, который связывается с указанной первой AD на указанной клетке-мишени, и (ii) вторую AD; а

(3) CAR содержит (i) ADBD, который связывается с указанной второй AD, (ii)

трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен.

9. Способ по п. 7 или п. 8, в котором пролиферативное расстройство, рак или гематологическую злокачественную опухоль выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза, миелодисплазии, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легкого.

10. Способ по любому из пп. 7-9, в котором CAR характеризуется одним или более из:

(a) CAR содержит ADBD одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv);

(b) CAR содержит ADBD связывающего домена альтернативного каркаса (ASBD);

(c) CAR содержит домен D и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

(d) CAR содержит 2 ADBD;

(e) CAR содержит ASBD и scFv;

(f) CAR содержит домен D и scFv;

(g) CAR содержит 2 ASBD;

(h) CAR содержит 2 домена D;

(i) внутриклеточный домен CAR представляет собой сигнальный домен;

(j) внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен;

(k) внутриклеточный домен CAR содержит первичный сигнальный домен CD3ζ;

(l) внутриклеточный домен CAR дополнительно содержит костимулирующий сигнальный домен;

(m) внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, выбранный из: CD28, 41BB, CD27 и CD134;

(n) внутриклеточный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен 41BB;

(o) CAR связывается с антигеном, выбранным из: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

(p) CAR связывается с BCMA и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

(q) CAR связывается с CD123 и, необязательно, при этом CAR содержит

последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 340-77 и 773;

(r) CAR связывается с CD19 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

(s) CAR связывается с CD22 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

(t) CAR связывается с CS1 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

(u) CAR связывается с HER2 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

(v) CAR связывается с TACI или BAFFR;

(w) CAR связывается с PDL1 и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

(x) CAR связывается с p26 AFP и, необязательно, при этом CAR содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 841-983 и 984;

(y) CAR содержит 2 ADBD, которые связываются с отдельными мишенями;

(z) CAR связывается с CD19 и CD123;

(aa) CAR связывается с BCMA или CS1;

(bb) CAR связывается с CD22 и CD123;

(cc) CAR связывается с PDL1 и CD123;

(dd) CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD19, и второй ASBD, который связывается с CD123;

(ee) CAR содержит первый домен D, который связывается с CD19, и второй домен D, который связывается с CD123;

(ff) CAR содержит домен D, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123;

(gg) CAR содержит первый ASBD, который связывается с BCMA, и второй ASBD, который связывается с CS1;

(hh) CAR содержит первый домен D, который связывается с BCMA, и второй домен D, который связывается с CS1;

(ii) CAR содержит домен D, который связывается с CS1, и scFv, который связывается с BCMA;

(jj) CAR содержит домен D, который связывается с BCMA, и scFv, который связывается с CS1;

(kk) CAR содержит первый ASBD, который связывается с CD22, и второй ASBD, который связывается с CD123;

(ll) CAR содержит первый домен D, который связывается с CD22, и второй домен D, который связывается с CD123;

(mm) CAR содержит домен D, который связывается с CD22, и scFv, который связывается с CD123;

(nn) CAR содержит первый ASBD, который связывается с PDL1, и второй ASBD, который связывается с CD123;

(oo) CAR содержит первый домен D, который связывается с PDL1, и второй домен D, который связывается с CD123;

(pp) CAR содержит домен D, который связывается с PDL1, и scFv, который связывается с CD123; и

(qq) CAR содержит ASBD, который связывается с CD19, и scFv, который связывается с CD123.

11. Способ по любому из пп. 7-10, в котором адаптер характеризуется одним или более из:

(a) адаптер содержит AD, который представляет собой эпитоп p26 AFP или AFP, и, необязательно, содержит аминокислотные остатки SEQ ID NO: 16 или 1117-1123;

(b) адаптер содержит AD опухолевого антигена, причем, необязательно, опухолевый антиген выбирают из группы: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR и PDL1;

(c) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv;

(d) адаптер содержит ADBD, который представляет собой ASBD;

(e) адаптер содержит домен D и, необязательно, при этом адаптер содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 17-26 и 27 или SEQ ID NO: 44-1078 и 1079;

(f) адаптер содержит два ADBD; при этом, необязательно, два ADBD (i) являются одинаковыми, (ii) связываются с одной и той же антигенной детерминантой, (iii) связываются с различными AD одного и того же антигена или (iv) связываются с различными антигенами на одной и той же клетке, или (v) связываются с различными антигенами на разных клетках;

(g) адаптер содержит два ASBD;

(h) адаптер содержит два домена D и, необязательно, при этом адаптер содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 44-1079;

(i) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD, который представляет собой ASBD;

(j) адаптер содержит ADBD, который представляет собой scFv, и ADBD,

который представляет собой домен D;

(k) адаптер содержит ADBD, который связывается с членом, выбранным из: BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR и PDL1;

(l) адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 44-338 и 339;

(m) адаптер содержит ADBD, который связывается с CS1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 780-794 и 795;

(n) адаптер содержит ADBD, который связывается с HER2, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 800-839 и 840;

(o) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD123, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 340-772 и 773;

(p) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1030-1058 и 1059;

(q) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1060-1068 и 1069;

(r) адаптер содержит ADBD, который связывается с TACI;

(s) адаптер содержит ADBD, который связывается с BAFFR;

(t) адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и, необязательно, при этом ADBD содержит последовательность, выбранную из группы: SEQ ID NO: 1010-1016, 1074-1078 и 1079;

(u) адаптер является биспецифическим;

(v) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD19, и ADBD, который связывается с CD123;

(w) адаптер содержит ADBD, который связывается с BCMA, и ADBD, который связывается с CS1;

(x) адаптер содержит ADBD, который связывается с CD22, и ADBD, который связывается с CD123; и

(y) адаптер содержит ADBD, который связывается с PDL1, и ADBD, который связывается с CD123.

12. Способ по любому из пп. 7-11, в котором

(a) клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку;

(b) клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку, выбранную из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(c) клетка-мишень представляет собой множественную миелому;

(d) по меньшей мере одна клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку, необязательно, при этом опухолевую клетку выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(e) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки, необязательно, при этом клетки опухоли выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточноголейкоза и миелодисплазии;

(f) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки одного и того же типа, необязательно, при этом опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(g) первая и вторая клетки-мишени представляют собой опухолевые клетки различных типов, необязательно, при этом опухолевые клетки выбирают из: острого лейкоза, хронического лейкоза, истинной полицитемии, лимфомы, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, миелодиспластического синдрома, волосатоклеточного лейкоза и миелодисплазии;

(j) клетка-мишень представляет собой раковую клетку, выбранную из: рака молочной железы, рака предстательной железы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки и рака легкого; и/или

(h) клетка-мишень представляет собой рак молочной железы или рак яичника.

13. Способ по любому из пп. 7-12,

(a) в которой клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой иммунную эффекторную клетку;

(b) в котором клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой Т-клетку; или

(c) в котором клетка, экспрессирующая CAR, представляет собой NK-клетку.

14. Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a. химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с антигенной детерминантой (AD) CD45 человека, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

b. генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию AD CD45 человека на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую AD CD45, в анализе in vitro, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует AD CD45.

15. Способ уничтожения клетки-мишени или доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по п. 14 с клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45 человека.

16. Способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, истощения лимфоцитов, истощения Т-клеток памяти, лечения аутоиммунного заболевания или расстройства или лечения гематологической злокачественной опухоли у субъекта или подготовки субъекта к трансплантации, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по п. 14.

17. Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая

a. химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий (1) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен; и

b. генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию по меньшей мере одной AD CD45 человека на сконструированной клетке,

причем первая AD не представляет собой по меньшей мере одну AD CD45 человека, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на экспрессирующую AD CD45 клетку в анализе in

vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается по меньшей мере с одной AD CD45 человека, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует по меньшей мере одну AD CD45 человека.

18. Способ уничтожения клетки-мишени или доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по п. 17 с адаптером и клеткой-мишенью, причем клетка-мишень экспрессирует CD45, и при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, необязательно, при этом клетка-мишень представляет собой клетку гематологической злокачественной опухоли.

19. Способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, истощения лимфоцитов, истощения Т-клеток памяти, лечения аутоиммунного заболевания или расстройства или лечения гематологической злокачественной опухоли у субъекта или подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 17 и терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связываются с AD CD45 человека;

b. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 234, причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека; или

c. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается с AD CD45 человека, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по п. 17.

20. Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

a. химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию первой AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка не экспрессирует первую AD.

21. Способ уничтожения клетки-мишени или доставки иммунного ответа к мишени, включающий

a. приведение в контакт сконструированной клетки по п. 20 с клеткой-мишенью;

b. приведение в контакт сконструированной клетки по п. 20 с адаптером и клеткой-мишенью, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD;

c. приведение в контакт сконструированной клетки по п. 20 с адаптером и клеткой-мишенью, и при этом адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени; или

d. приведение в контакт сконструированной клетки по п. 20 с адаптером и клеткой рака, причем адаптер содержит AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке рака.

22. Способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, истощения лимфоцитов, истощения Т-клеток памяти, лечения аутоиммунного заболевания или расстройства или лечения гематологической злокачественной опухоли у субъекта или подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a. введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества сконструированной клетки по п. 20;

b. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 20 и терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени;

c. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 20, причем субъекту вводят адаптер, содержащий AD, распознаваемую CAR, и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени; или

d. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего AD, распознаваемую CAR и второй ADBD, который способен связывать вторую AD на клетке-мишени, причем субъекту вводили сконструированную клетку по п. 20.

23. Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

a. химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) первый домен связывания антигенной детерминанты (ADBD), который специфически связывается

с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке,

при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

24. Сконструированная иммунная эффекторная клетка человека, содержащая:

a. химерный антигенный рецептор (CAR), причем CAR содержит (i) два или более домена связывания антигенной детерминанты (ADBD), включающих первый ADBD, который специфически связывается с первой антигенной детерминантой (AD), (ii) трансмембранный домен и (iii) внутриклеточный домен; и

b. генетическую модификацию, которая элиминирует экспрессию второй AD на сконструированной клетке, при этом сконструированная клетка, используемая в комбинации с адаптером, способна направлять иммунный ответ на клетку, экспрессирующую вторую AD в анализе in vitro, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом сконструированная клетка не экспрессирует вторую AD.

25. Способ уничтожения клетки-мишени или доставки иммунного ответа к клетке-мишени, включающий приведение в контакт сконструированной клетки по п. 23 или п. 24 с адаптером и клеткой-мишенью, при этом адаптер содержит первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени, необязательно, при этом клетка-мишень представляет собой клетку гематологической злокачественной опухоли.

26. Способ направления иммунного ответа на клетку-мишень, лечения пролиферативного расстройства, рака, аутоиммунного заболевания, инфекции или отторжения аллотрансплантата, истощения лимфоцитов, истощения Т-клеток памяти, лечения аутоиммунного заболевания или расстройства или лечения гематологической злокачественной опухоли у субъекта или подготовки субъекта к трансплантации, включающий

a. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 23 или п. 24;

b. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного

количества сконструированной клетки по п. 23 или п. 24 и терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени;

c. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества сконструированной клетки по п. 23 или п. 24, причем субъекту вводят адаптер, содержащий первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени; или

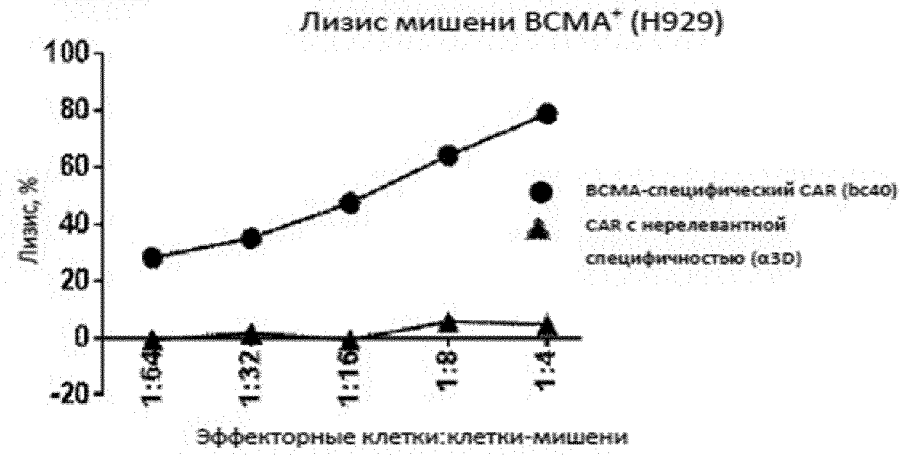
d. введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества адаптера, содержащего первую AD и второй ADBD, который специфически связывается со второй AD, при этом субъекту вводили сконструированную клетку по п. 23 или п. 24, и при этом вторая AD экспрессируется на клетке-мишени.

27. Выделенный полипептид-адаптер, содержащий (1) антигенную детерминанту (AD) и (b) один или более доменов связывания антигенной детерминанты (ADBD), причем по меньшей мере один ADBD специфически связывается с AD CD45 человека, и при этом приведение в контакт адаптера с клеткой-мишенью, экспрессирующей AD CD45 в присутствии сконструированной клетки по п. 17 способно направлять иммунный ответ.

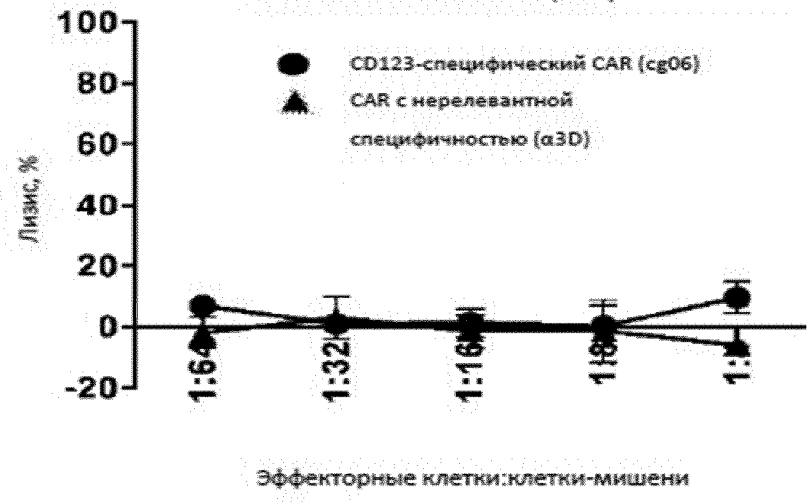
Фиг. 1A



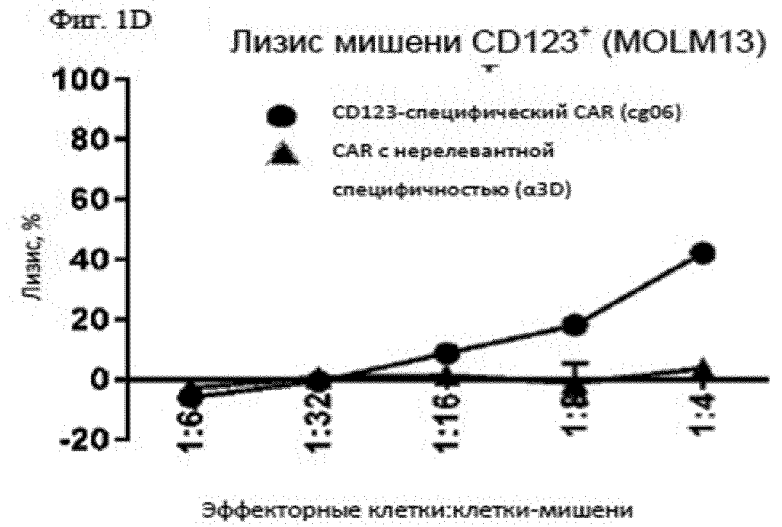
Фиг. 1B



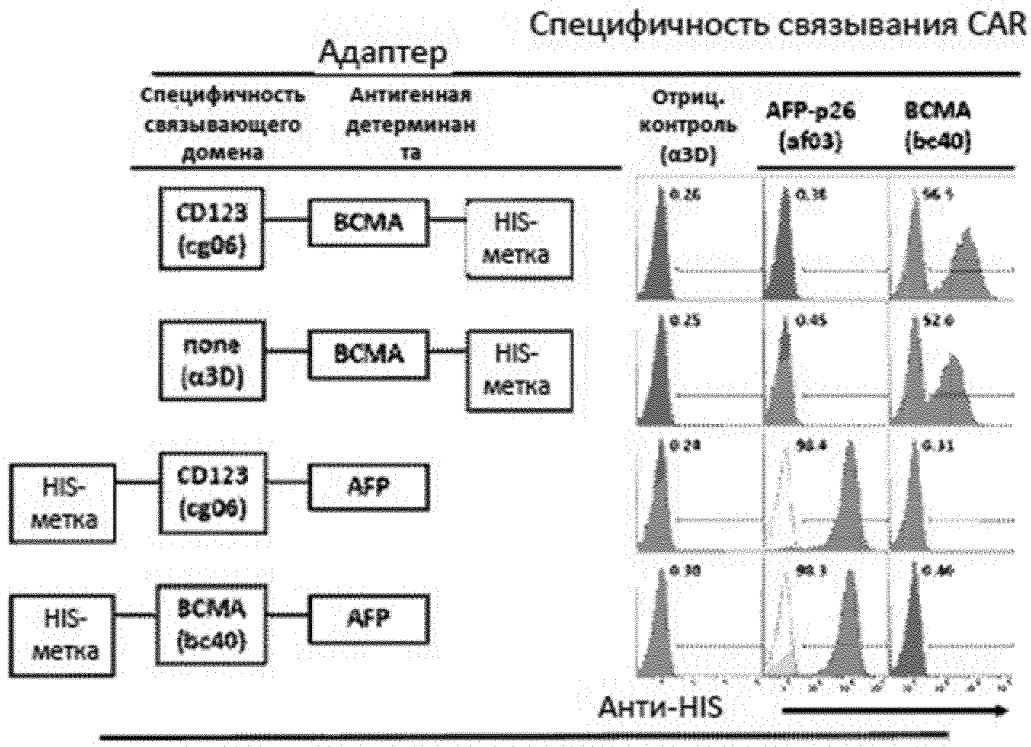
Фиг. 1C



Фиг. 1D

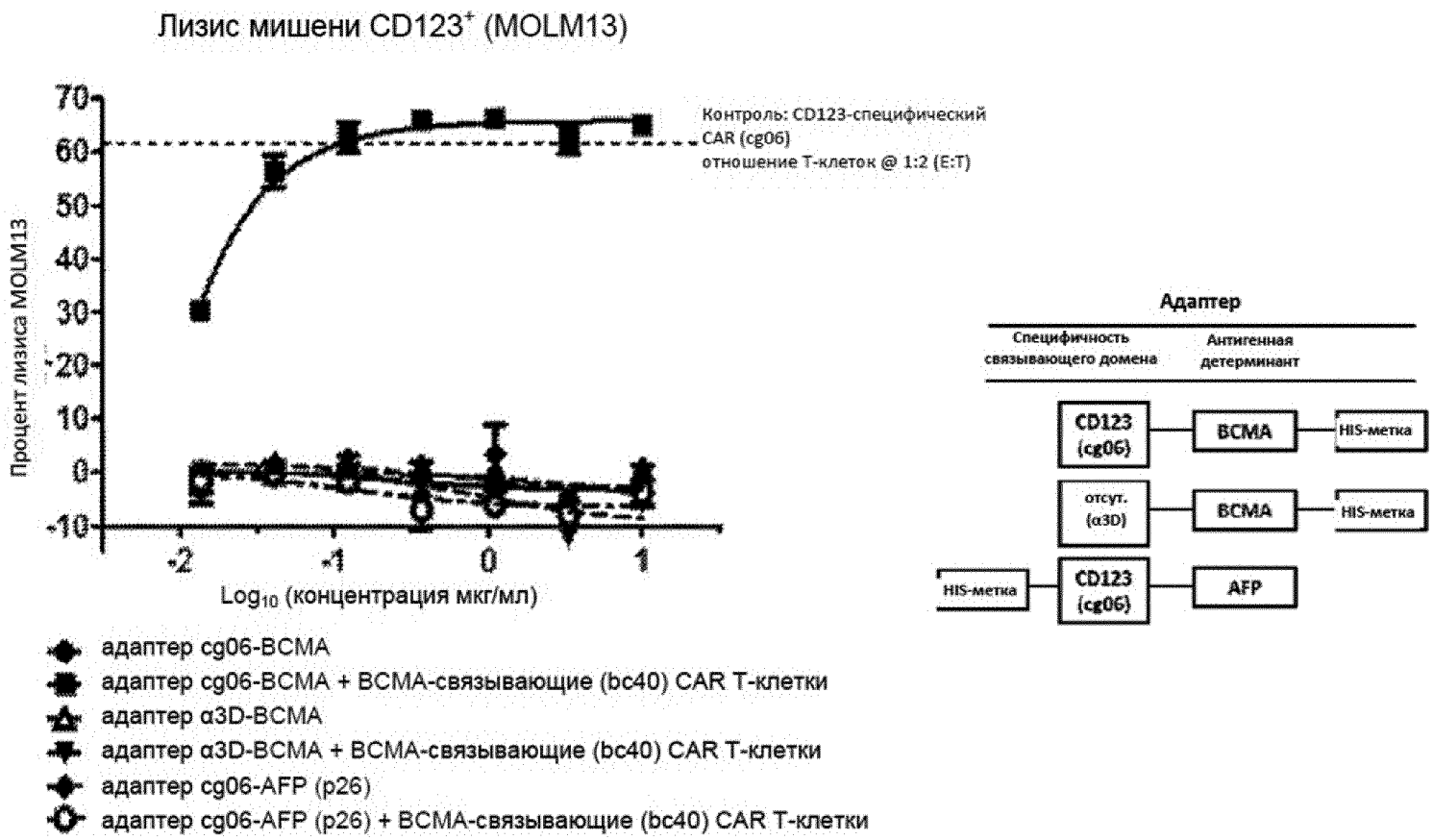


Фиг. 2A

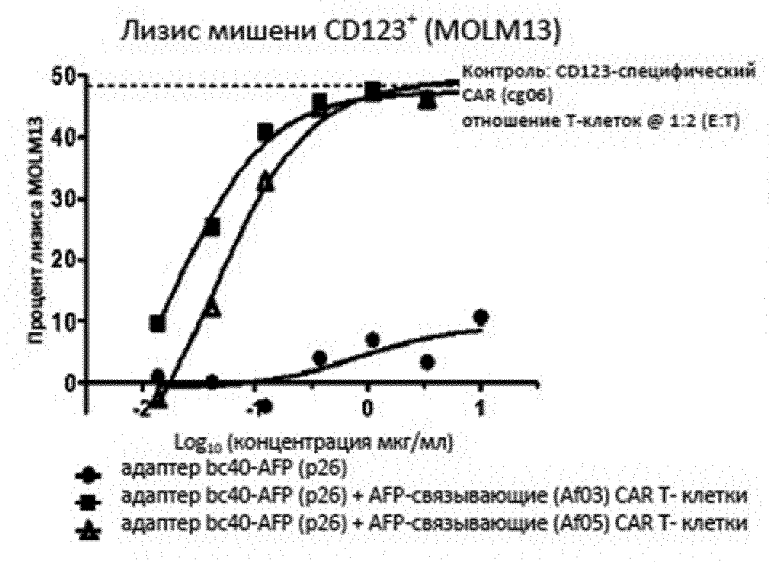

Специфичность связывания CAR
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
Отриц. контроль (α3D)
AFP-p26 (af03)
BCMA (bc40)
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
none (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
Анти-HIS
Анти-FLAG

Фиг. 2B

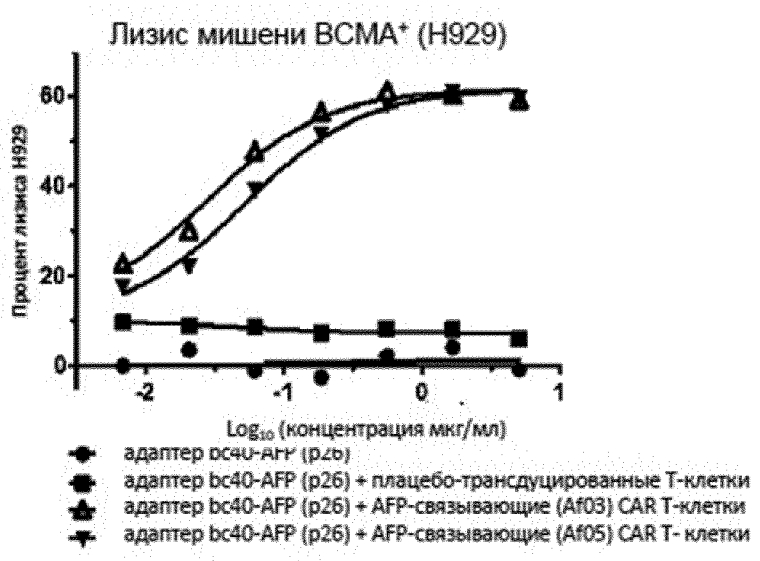
Фиг. 3A

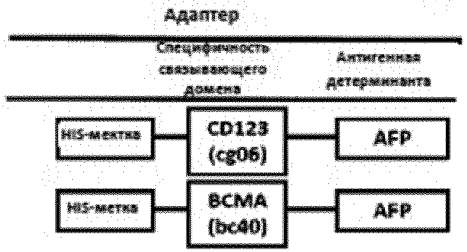

Лизис мишени CD123+ (MOLM13)
Процент лизиса MOLM13
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация мкг/мл)
Контроль: CD123-специфический CAR (cg06)
отношение Т-клеток @ 1:2 (E:T)
адаптер cg06-BCMA
адаптер cg06-BCMA + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки
адаптер α3D-BCMA
адаптер α3D-BCMA + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP (p26) + BCMA-связывающие (bc40) CAR Т-клетки
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминант
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
отсут. (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP

Фиг.3B

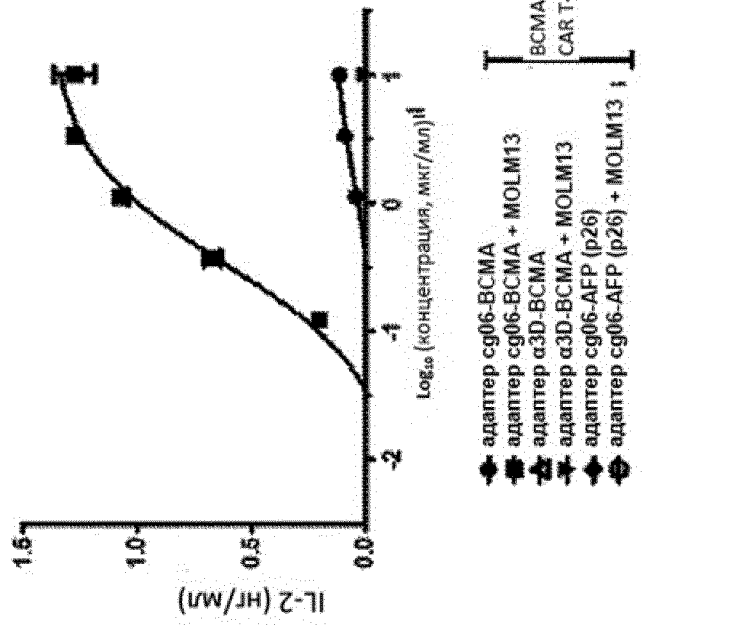

Лизис мишени CD123+ (MOLM13)
Процент лизиса MOLM13
50
40
30
20
10
0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация мкг/мл)
Контроль: CD123-специфический CAR (cg06)
отношение Т-клеток @ 1:2 (E:T)
адаптер bc40-AFP (p26)
адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af03) CAR T- клетки
адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af05) CAR T- клетки

Фиг. 3C

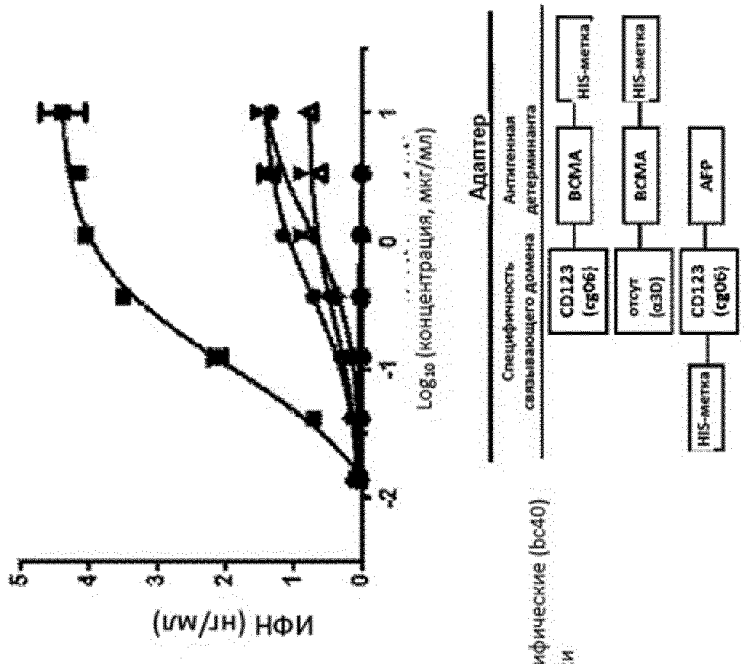

Лизис мишени BCMA+ (H929)
Процент лизиса H929
60
40
20
0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация мкг/мл)
адаптер bc40-AFP (p26)
адаптер bc40-AFP (p26) + плацебо-трансдуцированные Т-клетки
адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af03) CAR Т-клетки
адаптер bc40-AFP (p26) + AFP-связывающие (Af05) CAR T- клетки

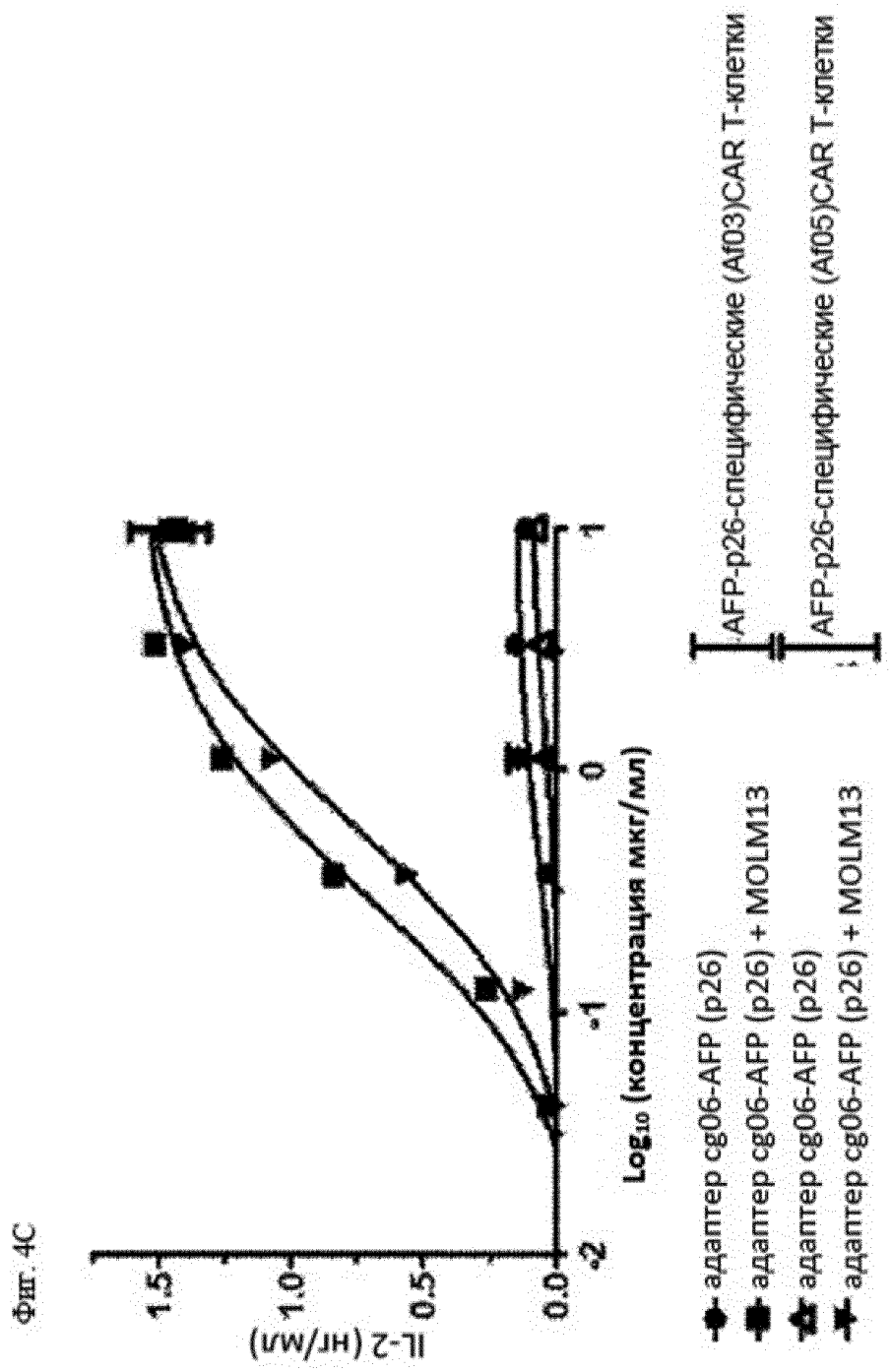

Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP

Фиг. 4A

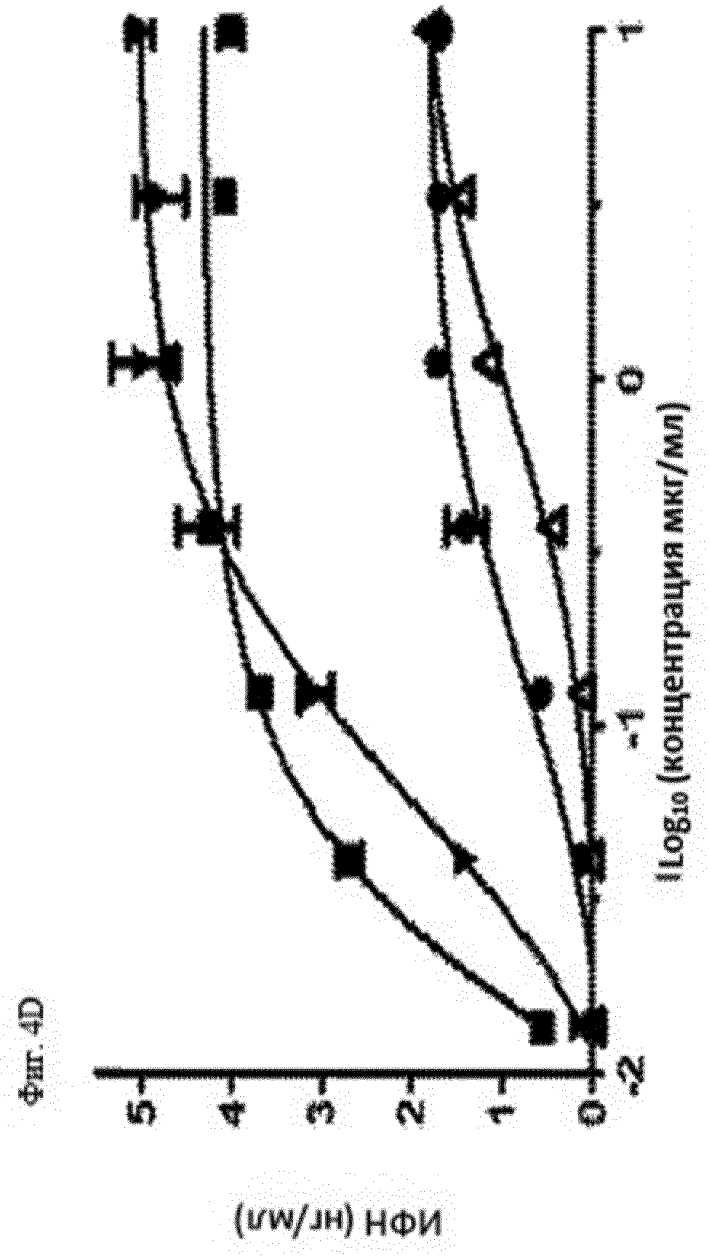

IL-2 (нг/мл)
1.5
1.0
0.5
0.0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация, мкг/мл)
адаптер cg06-BCMA
адаптер cg06-BCMA + MOLM13
адаптер α3D-BCMA
адаптер α3D-BCMA + MOLM13
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
BCMA-специфические (bc40) CAR T-клетки

Фиг. 4B

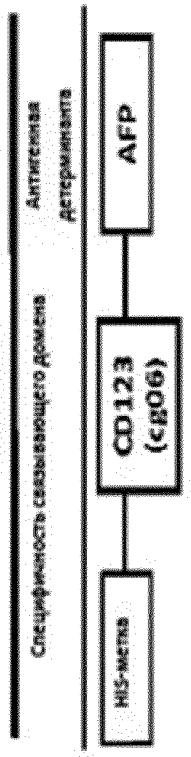

ИФН (нг/мл)
5
4
3
2
1
0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация, мкг/мл)
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
отсут (α3D)
BCMA
HIS-метка
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP


IL-2 (нг/мл)
1.5
1.0
0.5
0.0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация мкг/мл)
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
AFP-p26-специфические (Af03)CAR T-клетки
AFP-p26-специфические (Af05)CAR T-клетки

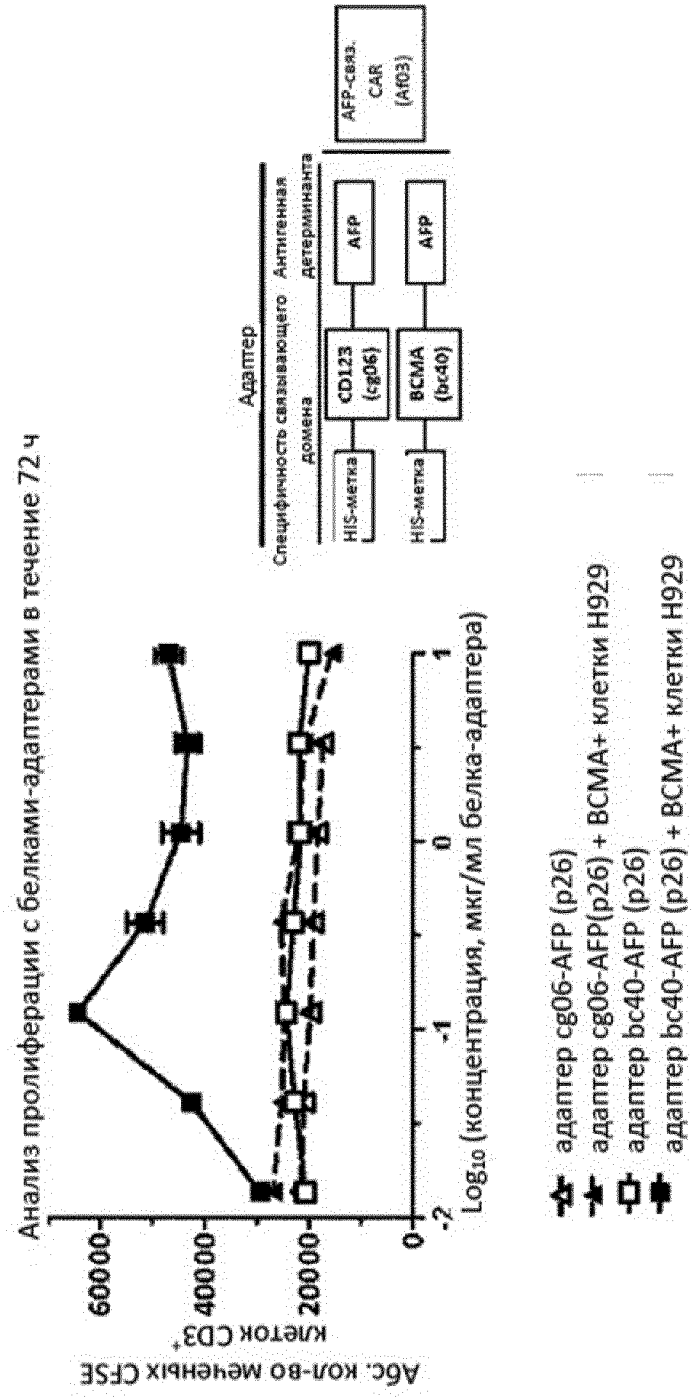
Фиг. 4C

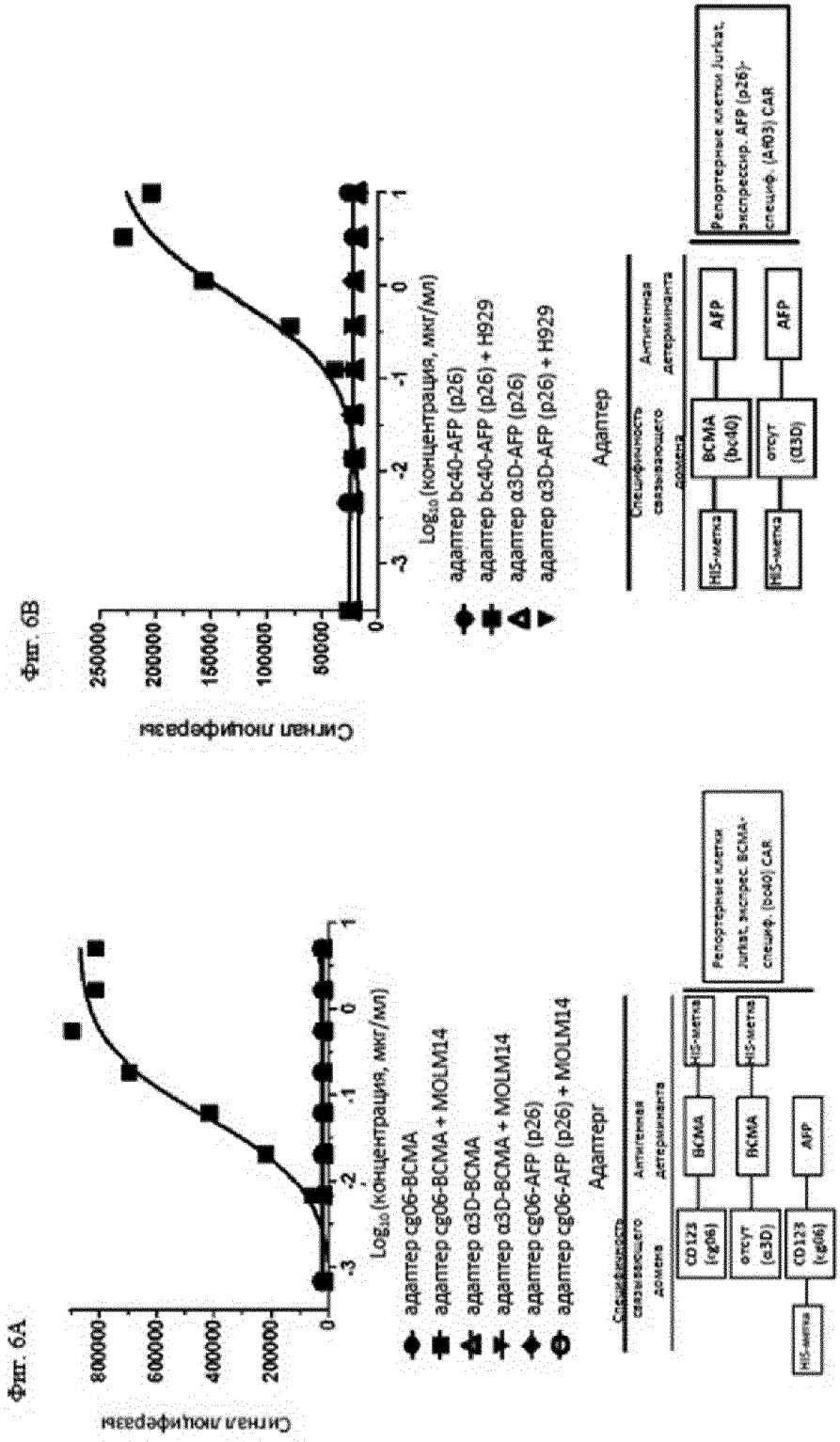

ИФН (нг/мл)
5
4
3
2
1
0
-2
-1
0
1
2
Log10 (концентрация мкг/мл)

Фиг. 4D


Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
His-метка
CD123 (cg06)
AFP

Фиг. 5


Анализ пролиферации с белками-адаптерами в течение 72 ч
Абс. кол-во меченых CFSE клеток CD3+
60000
40000
20000
0
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация, мкг/мл белка-адаптера)
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP(p26) + BCMA+ клетки H929
адаптер bc40-AFP (p26)
адаптер bc40-AFP (p26) + BCMA+ клетки H929
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
AFP-связ. CAR (Af03)


Фиг. 6A
Сигнал люциферазы
800000
600000
400000
200000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация, мкг/мл)
адаптер cg06-BCMA
адаптер cg06-BCMA + MOLM14
адаптер α3D-BCMA
адаптер α3D-BCMA + MOLM14
адаптер cg06-AFP (p26)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM14
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
His-метка
отсут (α3D)
BCMA
His-метка
CD123 (cg06)
AFP
His-метка
Репортерные клетки Jurkat, экспрес. BCMA-специф. (bc40) CAR
Фиг. 6B
Сигнал люциферазы
250000
200000
150000
100000
50000
0
-3
-2
-1
0
1
Log10 (концентрация, мкг/мл)
адаптер bc40-AFP (p26)
адаптер bc40-AFP (p26) + H929
адаптер α3D-AFP (p26)
адаптер α3D-AFP (p26) + H929
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
BCMA (bc40)
His-метка
AFP
отсут (α3D)
His-метка
AFP
Репортерные клетки Jurkat, экспрессир. AFP (p26)-специф. (A03) CAR

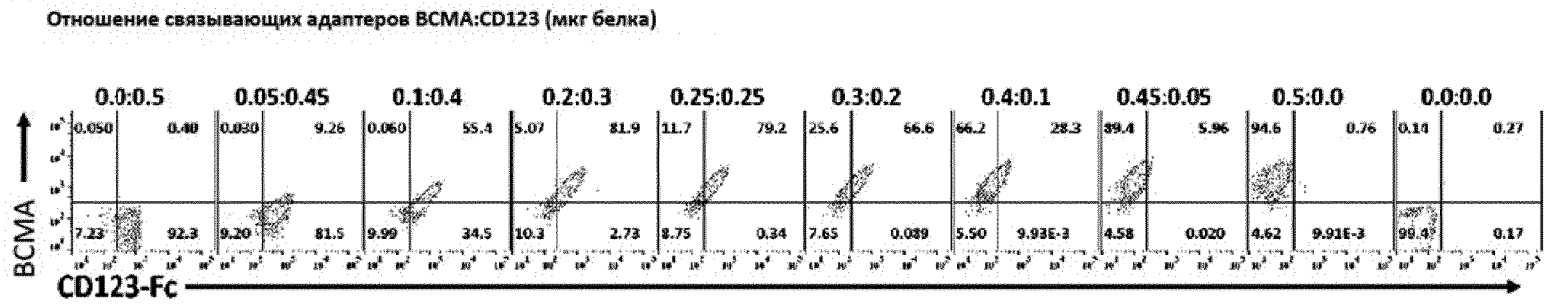
Фиг. 7A

Лизис мишени CD123+ (MOLM13)
Процент лизиса CD123+ MOLM13
60
40
20
0
-2
-1
0
1
log10(концентрация, мкг/мл)
адаптер cg06-BCMA
адаптер cg06-BCMA + неспецифич. CAR T-клетки (α3D)
адаптер cg06-BCMA + BCMA-scFv специфич. CAR T-клетки (c11D5-3)
адаптер cg06-BCMA + BCMA-домен специфич. CAR T-клетки (bc40)

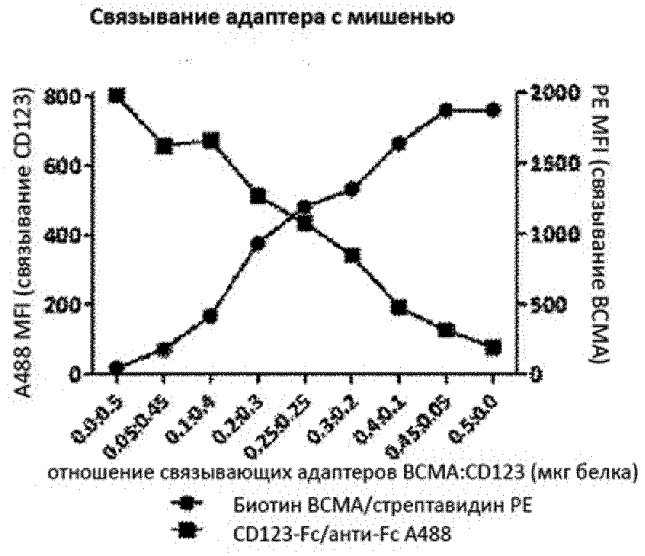
Фиг. 7B

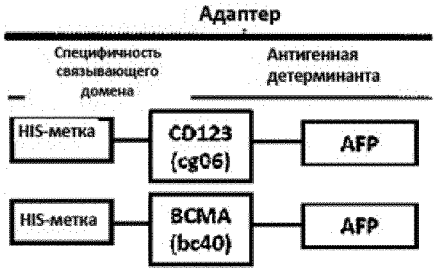
Процент лизиса MOLM13
10
5
0
-5
-10
Адаптер отсут.
α3D
c11D5-3
bc40
Адаптер
CAR-специфичность
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
CD123 (cg06)
BCMA
HIS-метка
отсут (α3D)
BCMA (c11D5-3)
BCMA (bc40)

Фиг. 8A

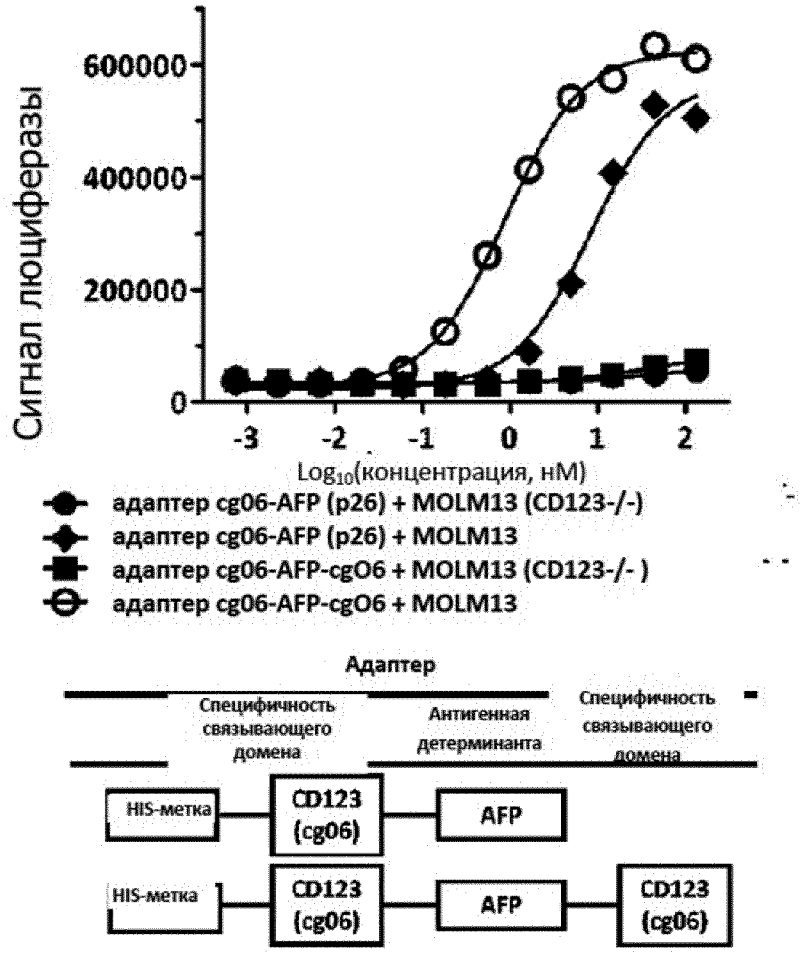

Отношение связывающих адаптеров BCMA:CD123 (мкг белка)
0.0:0.5
0.05:0.45
0.1:0.4
0.2:0.3
0.25:0.25
0.3:0.2
0.4:0.1
0.45:0.05
0.5:0.0
0.0:0.0
BCMA
CD123-Fc
0.050
0.40
0.030
9.26
0.060
55.4
5.07
81.9
11.7
79.2
25.6
66.6
66.2
28.3
39.4
5.96
94.6
0.76
0.14
0.27
7.23
92.3
9.20
81.5
9.99
34.5
10.3
2.73
8.75
0.34
7.65
0.039
5.50
9.93E-3
4.58
0.020
4.62
9.91E-3
99.4
0.17

Фиг.8B

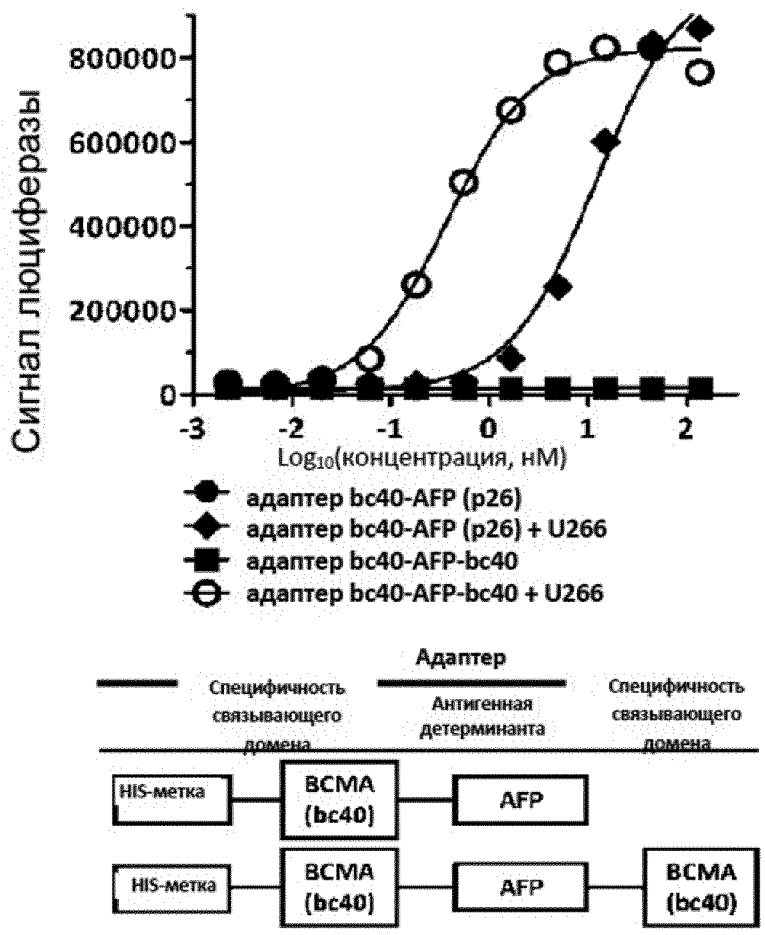

Связывание адаптера с мишенью
A488 MFI (связывание CD123)
PE MFI (связывание BCMA)
800
600
400
200
0
2000
1500
1000
500
0
0.0:0.5
0.05:0.45
0.1:0.4
0.2:0.3
0.25:0.25
0.3:0.2
0.4:0.1
0.45:0.05
0.5:0.0
отношение связывающих адаптеров BCMA:CD123 (мкг белка)
Биотин BCMA/стрептавидин PE
CD123-Fc/анти-Fc A488


Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP

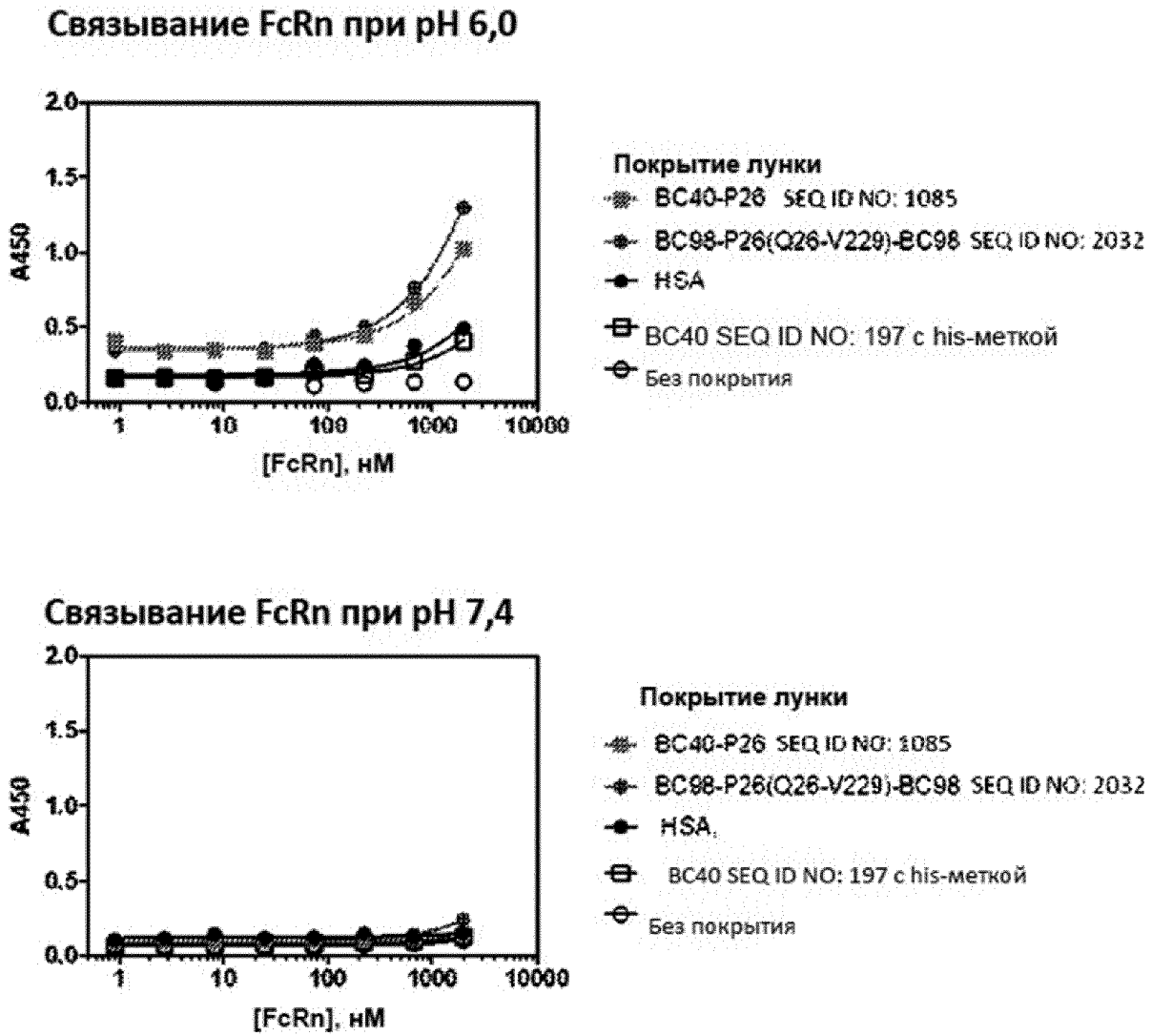
Фиг. 9A


Сигнал люциферазы
600000
400000
200000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10(концентрация, нМ)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13 (CD123-/-)
адаптер cg06-AFP (p26) + MOLM13
адаптер cg06-AFP-cgO6 + MOLM13 (CD123-/-)
адаптер cg06-AFP-cgO6 + MOLM13
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
Специфичность связывающего домена
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
HIS-метка
CD123 (cg06)
AFP
CD123 (cg06)

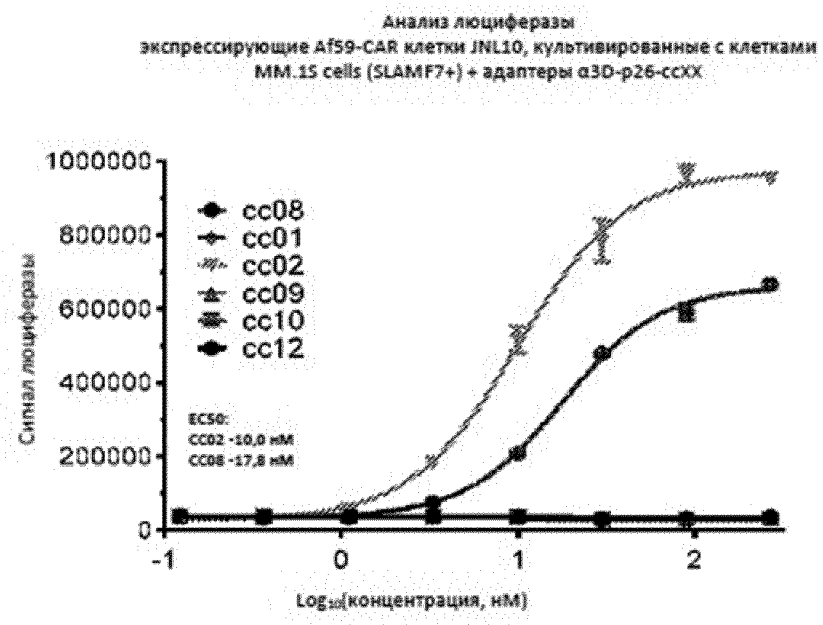
Фиг. 9B


Сигнал люциферазы
800000
600000
400000
200000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log10(концентрация, нМ)
адаптер bc40-AFP (p26)
адаптер bc40-AFP (p26) + U266
адаптер bc40-AFP-bc40
адаптер bc40-AFP-bc40 + U266
Адаптер
Специфичность связывающего домена
Антигенная детерминанта
Специфичность связывающего домена
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
HIS-метка
BCMA (bc40)
AFP
BCMA (bc40)

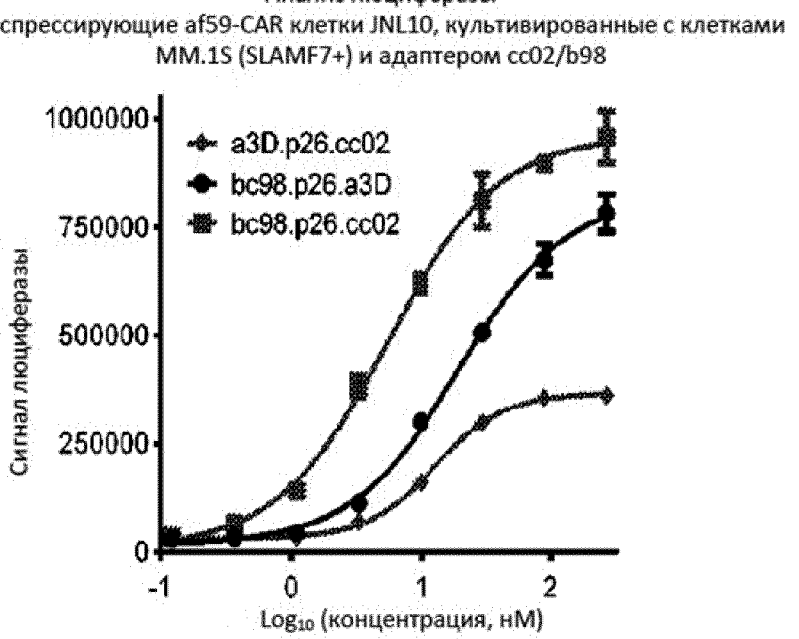
Фиг. 10


Связывание FcRn при pH 6,0
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
10
100
1000
10000
[FcRn], нМ
Покрытие лунки
BC40-P26 SEQ ID NO: 1085
BC98-P26(Q26-V229)-BC98 SEQ ID NO: 2032
HSA
BC40 SEQ ID NO: 197 с his-меткой
Без покрытия
Связывание FcRn при pH 7,4
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1
10
100
1000
10000
[FcRn], нМ
Покрытие лунки
BC40-P26 SEQ ID NO: 1085
BC98-P26(Q26-V229)-BC98 SEQ ID NO: 2032
HSA
BC40 SEQ ID NO: 197 с his-меткой
Без покрытия

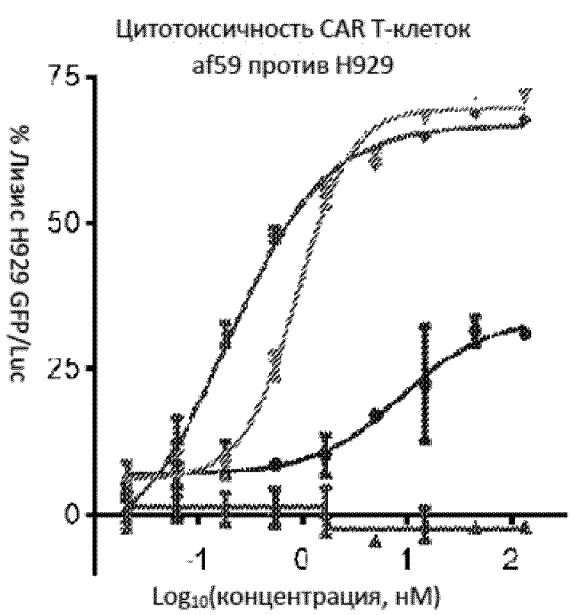
Фиг. 11A



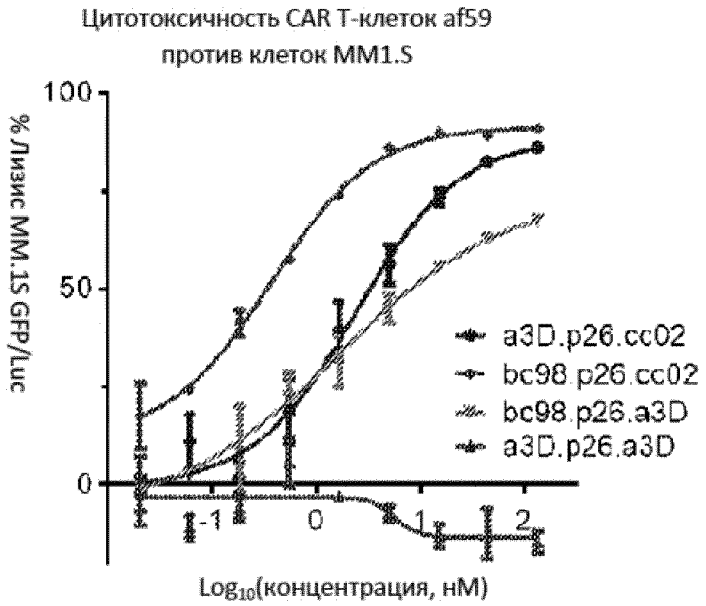
Фиг. 11B



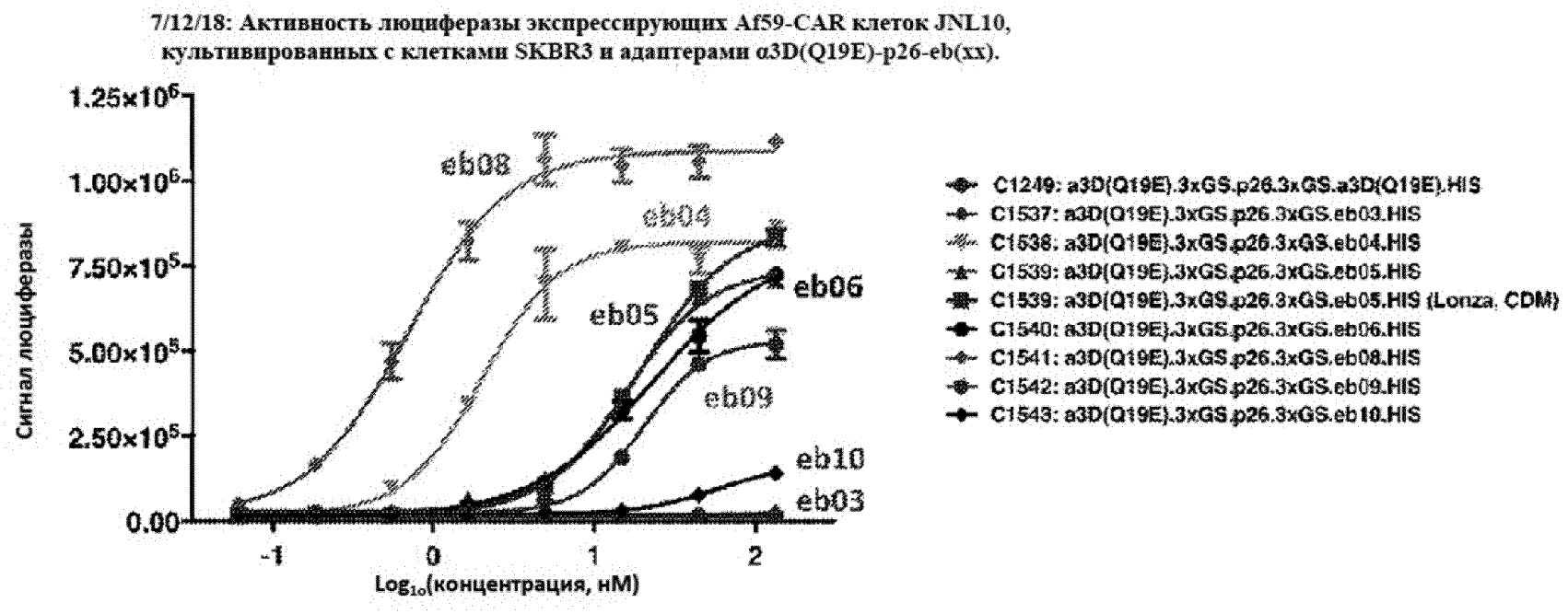
Фиг. 11C



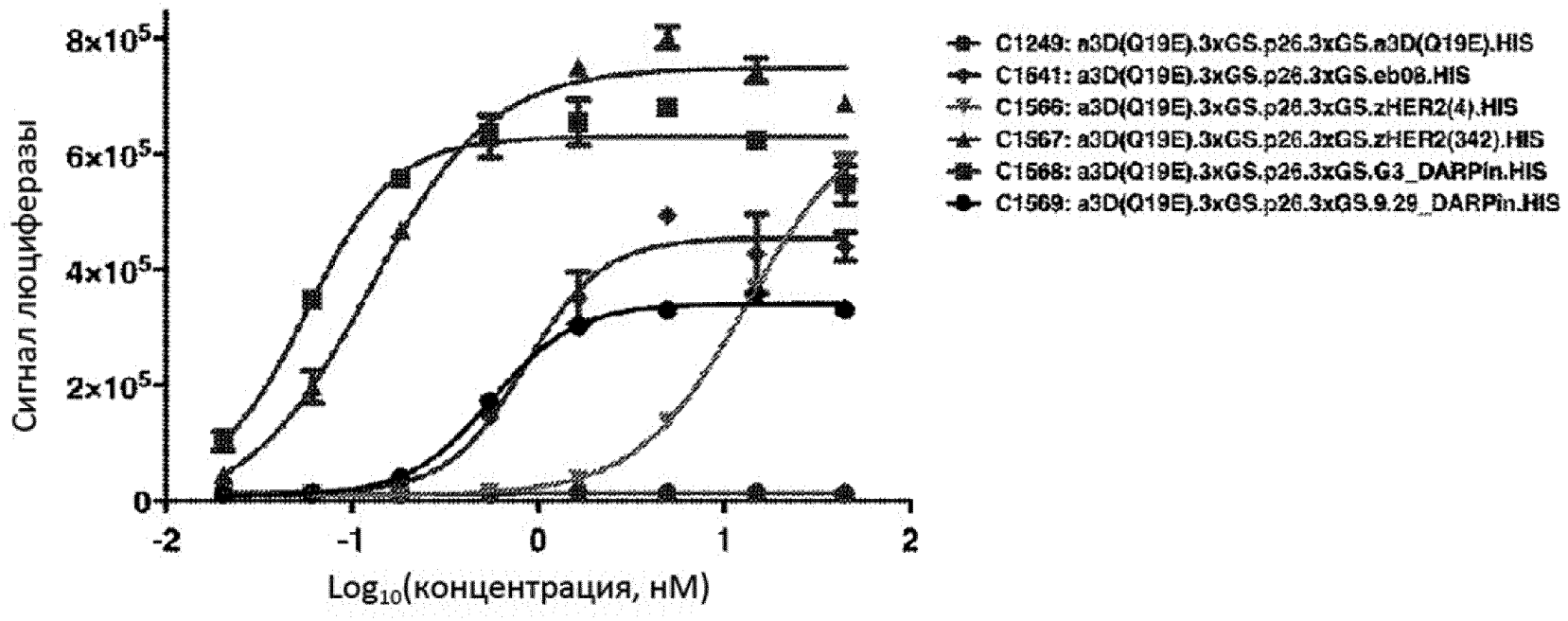
Фиг. 11D

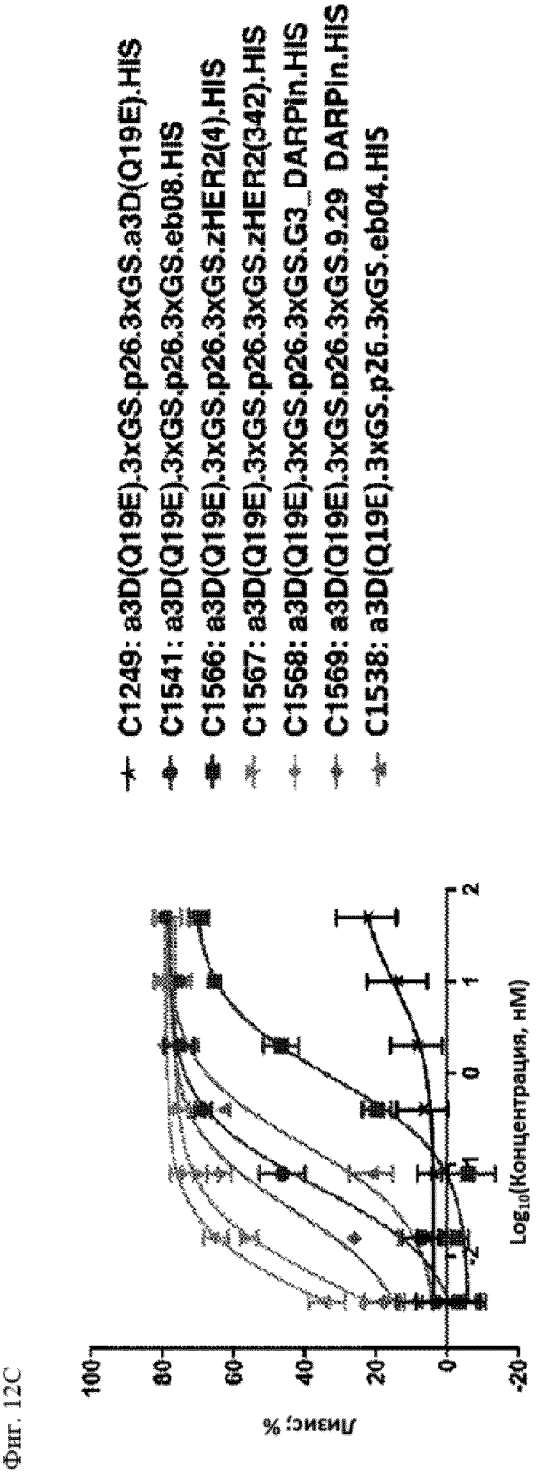


Фиг. 12А


7/12/18: Активность люциферазы экспрессирующих Af59-CAR клеток JNL10, культивированных с клетками SKBR3 и адаптерами α3D(Q19E)-p26-eb(xx).
Сигнал люциферазы
1.25x10^6
1.00x10^6
7.50x10^5
5.00x10^5
2.50x10^5
0.00
-1
0
1
2
Log10(концентрация, нМ)
eb08
eb04
eb06
eb05
eb09
eb10
eb03
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1537: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS
C1539: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS (Lonza, CDM)
C1540: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1542: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS
C1543: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS

Фиг. 12B


Сигнал люциферазы
8x10^5
6x10^5
4x10^5
2x10^5
0
-2
-1
0
1
2
Log10(концентрация, нМ)
C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1641: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPin.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29_DARPin.HIS


C1249: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.a3D(Q19E).HIS
C1541: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS
C1566: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(4).HIS
C1567: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.zHER2(342).HIS
C1568: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.G3_DARPIn.HIS
C1569: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.9.29 DARPIn.HIS
C1538: a3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS
Динис %
100
80
60
40
20
0
-20
-2
-1
0
1
2
Log10(Концентрация, нМ)

Фиг. 12C