

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092296** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.21

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.22

(54) МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АДЬЮВАНТ

(31) 1808507.6; 1813067.4; 1818152.9

(32) 2018.05.23; 2018.08.10; 2018.11.07

(33) GB

(86) PCT/EP2019/063262

(87) WO 2019/224275 2019.11.28

(71) Заявитель:
АДС ТЕРАПЬЮТИКС СА (CH);
МЕДИМЬОН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Ван Беркел Патрик Хендрикус
Корнелис (GB), Фейнголд Джей
Маршалл (US), Вюртнер Йенс (CH),
Адамс Джеймс (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение относится к видам терапии для лечения заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA); описаны способы вакцинации. В частности, в описании раскрыты молекулярные адъюванты ADC против CD25 для применения в индукции или усилении иммунного ответа субъекта против DAA, что позволяет лечить заболевание, характеризующееся DAA. Также описаны схемы применения для лечения солидных опухолей с помощью ADC. Данное описание относится к лечению патологических состояний, например злокачественное новообразование, с помощью ADC против CD25.

A1

202092296

202092296

A1

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АДЬЮВАНТ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по заявке Великобритании GB1808507.6, поданной 23 мая 2018 г.; заявке Великобритании GB1813067.4, поданной 10 августа 2018 г.; и заявке Великобритании GB1818152.9, поданной 7 ноября 2018 г. Описание этих трех приоритетных документов включено посредством ссылки в данную заявку для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к видам терапии для лечения заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA); описаны способы вакцинации. В частности, в изобретении описан молекулярный адъювант для применения в индукции или усилении иммунного ответа субъекта против DAA, что позволяет лечить заболевание, характеризующееся DAA.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вакцины

Вакцина представляет собой биологический препарат, который индуцирует приобретенный иммунитет к определенному заболеванию, обеспечивая защиту (профилактическая вакцина) или способствуя лечению (терапевтическая вакцина). Вакцины, как правило, имеют простой состав, который содержит два основных компонента: один или более антигенов, полученных от причинного агента (такого как неопластическая клетка или патогенный микроорганизм), ответственных за специфичность, и адъювант для повышения иммуногенности и защитной эффективности вакцины (см. Schijns et al. 2011, Exp.Rev.Vac. 10:4, pp.539-550).

В течение нескольких десятилетий исследования вакцин развивались в направлении поиска хорошо охарактеризованных и высокоочищенных антигенов, таких как рекомбинантные белки и пептиды; за последние несколько лет этот поиск включал введение определенных, эффективных и более безопасных адъювантов для нового поколения вакцин (Garcon et al. 2017, Hum.Vac. & Imm. 13:1, pp.19-33). Соли алюминия были первыми веществами, используемыми в качестве адъювантов вакцины, и они были единственными одобренными адъювантами в профилактических человеческих вакцинах в течение десятилетий. Однако из-за их относительно слабой способности индуцировать клеточный иммунитет и возникающих дебатов относительно возможных связей между алюминием и некоторыми тяжелыми поствакцинальными реакциями (Batista-Duharte et al., Toxicol. Lett. 10 (2) (2011) 97–105; Bonam et al., Trends Pharmacol. Sci. (2017)) поиск альтернативных адъювантов стал областью интенсивных исследований. В течение многих лет поиск новых адъювантов велся активно, но эмпирически, и, как следствие, в литературе сообщалось о растущем числе новых веществ с документально подтвержденной адъювантной активностью. Однако из соображений безопасности очень мало адъювантов, таких как MF59 и AS03, было лицензировано для применения в человеческих вакцинах (Garcon et al., 2017, там же; Bonam et al., 2017, там же). По этой причине наблюдается растущая тенденция к рациональному конструированию вакцин с использованием определенных молекул с хорошо изученными клеточными и молекулярными механизмами действия (так называемых «молекулярных адъювантов»).

Модуляция регуляторных иммунных клеток

Одним из современных направлений подхода с использованием молекулярного адъюванта является нацеливание на иммунные регуляторные сети (Davies et al., *Methods Mol. Biol.* 1494 (2017) 107–125).

Увеличивающиеся знания об иммунной системе и о том, как она регулируется, продемонстрировали, что существует ряд субпопуляций иммунных клеток, которые выполняют регулируемую функцию в модуляции ответов иммунной системы. Например, сообщалось, что и миелоидные супрессорные клетки (MDSC), и мезенхимальные стромальные клетки (MSC) осуществляют негативную регуляцию иммунных ответов, включая ответы эффекторных Т-клеток, и участвуют в содействии росту опухоли (Bianchi et al. 2011, *Histol Histopathol.* Jul;26(7):941-51). Аналогичным образом сообщалось, что NKT-клетки II типа играют важную роль в подавлении иммунного надзора за опухолью в ряде тканей (Terabe et al., *Nat Immunol* 2000;1:515–20; Terabe et al., *J Exp Med* 2005;202:1627–33). Наконец, некоторые исследования продемонстрировали, что истощение Трег перед вакцинацией на мышинных моделях может усиливать иммунный ответ на определенные вакцины, предполагая, что Трег могут влиять на формирование индуцированного вакциной иммунитета (Klages et al., *Cancer Res.* 70 (20) (2010) 7788–7799; Fisher et al. *Immun. Inflamm. Dis.* 5 (1) (2016) 16–28).

Молекулярные адъюванты

Соответственно, был предложен или исследован ряд различных стратегий лечения, направленных на иммунную регуляцию, на предмет их влияния на клинический исход. Опираясь на увеличивающиеся знания об иммунной системе, во многих из этих стратегий используются молекулярные адъюванты для повышения эффективности вакцины. Эти молекулярные адъюванты, как правило, представляют собой молекулы с описанными клеточными и молекулярными механизмами, которые взаимодействуют с иммунной системой с целью улучшения клинических исходов, связанных с вакцинацией. Примеры стратегий лечения включают: метронуемую химиотерапию, антитела к CD25, антитела к CTLA4, антитела против GITR, анти-OX40, модуляцию пути PD1, ингибиторы индолеамин-2,3-диоксигеназы, анти-LAG3, антагонисты CCR4, анти-FOXP3, блокаду TGF β , листериолизин О, блокаду аденозин-опосредованной иммуносупрессии, антиангиогенные молекулы, антитела к фолатному рецептору 4, никотинамидадениндинуклеотид, модуляцию TLR и антитела к ICOS (обзор в Batista-Duharte et al., *Pharmacological Research* 129 (2018) 237–250).

Однако в ряде исследований были выявлены модели рака, в которых модуляция Трег неэффективна (модель карциномы поджелудочной железы у мышей - Keenan et al., *Gastroenterology* 146 (7) (2014) 1784–1794), или выявлены риски модуляции регуляторных иммунных клеток, такие как заболевание иммунной толерантности и индукция воспалительных заболеваний или аутоиммунных процессов (Baury et al., *Virus disease* 25 (1) (2014) 18–25; van Elsas et al., *Exp. Med.* 194(4) (2001) 481–489). Эти риски частично связаны с тем, что очень сложные механизмы, контролируемые регуляторными иммунными клетками, еще не определены (Berod et al., *Microbiol. Biotechnol.* 5 (2) (2012) 260–269), и отчасти из-за использования модуляторов, нацеленных на сигнальные молекулы Трег (например, рецепторы или другие белки), которые образуют части сигнальных путей, общих как для Трег, так и для эффекторных Т-клеток (Тэфф). Конечно, Трег и активированные Т-клетки имеют несколько общих свойств и рецепторов, что объясняет слабую селективность некоторых иммуномодуляторов, предназначенных для специфичного ингибирования Трег (Pere et al., *Oncoimmunology* 1 (3) (2012) 326–333; Ustun et al., *Blood* 118 (19) (2011) 5084–5095).

Как следствие, в более поздних исследованиях предлагались все более целенаправленные стратегии, предназначенные для ингибирования функции регуляторных иммунных клеток, а не их удаления, путем использования комбинированного ингибирования контрольных точек для повышения эффективности и безопасности (Pere et al. *ibid.*; Ustun et al. *ibid.*; Wang et al., *Cell Res.* 27 (1) (2017) 11–37); специфичные и эффективные молекулярные адъюванты являются важной частью этих стратегий.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения изучили эффекты введения CD25-ADC на ряде различных моделей заболеваний, включая модели с CD25-отрицательными опухолевыми целевыми клетками. Их наблюдения показали эффективность, превосходящую ожидаемую для любого из прямого уничтожения целевых клеток с помощью ADC в комбинации с так называемым непрямым уничтожением клеток посредством эффекта «свидетеля», как описано в WO/2016/083468. Основываясь на этих наблюдениях, авторы данного исследования пришли к выводу, что повышенная эффективность ADCx25 возникла в результате целенаправленного уничтожения CD25-положительных регуляторных иммунных клеток, таких как Трег. Таким образом, авторы данного изобретения определили, что описанные в данном документе CD25-ADC могут применяться в качестве мощных и специфичных молекулярных адъювантов.

Описанные в данном документе виды терапии включают те, которые индуцируют или усиливают иммунный ответ у субъекта. В частности, в определенных аспектах виды терапии включают лечение заболевания путем индукции или усиления иммунного ответа субъекта против антигена, связанного с заболеванием. В некоторых аспектах виды терапии, описанные в данном документе, усиливают или индуцируют иммунный ответ путем воздействия на иммунорегуляторные клетки с помощью CD25-ADC. Нацеливание на иммунные регуляторные клетки таким образом позволяет снизить негативную регуляцию иммунных ответов субъекта на существующий или вновь презентированный антиген.

В некоторых аспектах лечения, описанные в данном документе, усиливают или индуцируют иммунный ответ путем прямого уничтожения целевых клеток посредством связывания цитотоксического ADC с целевыми клетками и/или, посредством эффекта «свидетеля», непрямого уничтожения целевых клеток в непосредственной близости от клеток, которые непосредственно связаны цитотоксическим ADC (см., например, WO/2016/083468). Не желая связывать себя теорией, считается, что это уничтожение целевых клеток вызывает высвобождение целевых антигенов, «чужих сигналов», «неоэпитопов» и/или «сигналов опасности» во внеклеточную среду, где они могут взаимодействовать с иммунной системой субъекта и дополнительно стимулировать ее (см., например, Virgil EJC Schijns & Ed C Lavelle (2011) *Expert Review of Vaccines*, 10:4, 539-550).

Таким образом, в одном аспекте данное описание обеспечивает способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта, причем способ включает стадию введения CD25-ADC субъекту. Иммунный ответ может представлять собой специфичный иммунный ответ на ассоциированный с заболеванием антиген (DAA), такой как CD8+ Т-клеточный ответ, CD4+ Т-клеточный ответ, образование антител или ответ клеток памяти.

В другом аспекте данное описание обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания у субъекта,

причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту.

В некоторых вариантах осуществления CD25-ADC вводят в комбинации с DAA. DAA можно вводить как часть композиции вакцины, при этом CD25-ADC необязательно также является частью той же композиции вакцины.

CD25-ADC можно вводить в комбинации с DAA или композицией вакцины, хотя их можно вводить одновременно. Предпочтительно, CD25-ADC вводят перед DAA или композицией композиции. Иммуносупрессивная активность или размер популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта могут быть уменьшены на по меньшей мере 90% до введения DAA или композиции вакцины. Предпочтительно регуляторные иммунные клетки представляют собой регуляторные Т-клетки.

DAA может быть опухоль-ассоциированным антигеном (ТАА) или патоген-ассоциированным антигеном (РАА). РАА получен из патогена, выбранного из группы, состоящей из вируса, бактерии, гриба, простейших, паразита, прионного белка или белкового агрегата.

В некоторых случаях субъект страдает, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA). В некоторых случаях субъект был выбран для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

Заболевание может представлять собой пролиферативное заболевание, такое как рак.

В некоторых случаях пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль, которая может содержать или состоять из CD25-отрицательных неопластических клеток. Солидная опухоль может быть ассоциирована с CD25-положительными инфильтрирующими клетками, в некоторых случаях - с высокими уровнями CD25-положительных инфильтрирующих клеток. В некоторых случаях солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая тройной негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, головы и шеи.

В некоторых случаях пролиферативное заболевание или рак представляет собой лимфому или лейкоз, например, лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфатическую лимфому (ХЛЛ), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL); и лейкозы, в том числе волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариант волосатоклеточного лейкоза (вариант ВКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph- ОЛЛ). Проллиферативное заболевание или рак могут быть ассоциированы с

повышенными уровнями регуляторных иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки.

Субъект может быть выбран для лечения на основании того, что субъект получил адаптивный перенос клеток, например, трансплантат костного мозга. Перенос адаптивных клеток может быть переносом аутологичных клеток или переносом аллогенных клеток, а также переносом стволовых клеток и/или переносом иммунных клеток. В некоторых случаях субъект получил перенос адаптивных клеток за по меньшей мере 3 месяца до введения CD25-ADC, например, за по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.

CD25-ADC можно вводить в комбинации с клеточной терапией. Предпочтительно CD25-ADC вводят перед клеточной терапией, например, за по меньшей мере 7 суток до клеточной терапии. Иммуносупрессивная активность или размер популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта могут быть уменьшены на по меньшей мере 90% перед проведением клеточной терапии. Предпочтительно регуляторные иммунные клетки представляют собой регуляторные Т-клетки. Клеточная терапия может включать введение аутологичных клеток, аллогенных клеток, стволовых клеток и/или иммунных клеток.

Предпочтительно вводимые клетки представляют собой иммунные клетки, такие как Т-клетки, натуральные клетки-киллеры (NK), натуральные киллерные Т-клетки (NKT), лимфокинактированные клетки-киллеры (LAK) или макрофаги. Иммунные клетки экспрессируют химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой CAR Т-клетки, такие как CAR Т-клетки 1-го поколения, CAR Т-клетки 2-го поколения, CAR Т-клетки 3-го поколения, CAR Т-клетки 4-го поколения, TRUCK клетки, умные CAR клетки или iCAR.

В другом аспекте в описании также предложено соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В другом аспекте в описании также предложена композиция или фармацевтическая композиция, содержащая соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В другом аспекте описание также обеспечивает применение соединения-конъюгата антитело-лекарственное средство, как описано в данном документе, при получении лекарственного средства для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы данного изобретения изучили эффекты введения CD25-ADC, ADCx25 на ряду различных моделей заболевания. Их наблюдения показали эффективность лечения, превышающую ожидаемую для комбинации прямого уничтожения целевых клеток с помощью ADC в комбинации с так называемым непрямым уничтожением клеток посредством эффекта «свидетеля», как описано в WO/2016/083468. Основываясь на этих наблюдениях, авторы данного исследования пришли к выводу, что повышенная эффективность ADCx25 возникла в результате целенаправленного уничтожения AD25-положительных регуляторных иммунных клеток, таких как Трег. Таким образом, авторы данного изобретения определили, что описанные

в данном документе CD25-ADC могут применяться в качестве мощных и специфичных молекулярных адъювантов.

Соответственно, в одном аспекте данное описание обеспечивает способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта, причем способ включает стадию введения субъекту CD25-ADC.

В другом аспекте данное описание обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту.

Индукция или усиление иммунного ответа

Данное описание обеспечивает способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта.

Предпочтительно иммунный ответ представляет собой специфичный иммунный ответ на ассоциированный с заболеванием антиген (DAA). То есть индуцированный или усиленный иммунный ответ вызывается DAA и/или нацеливается на него.

Например, в некоторых вариантах осуществления DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой активацию и/или пролиферацию CD8-положительных Т-клеток (как правило называемых Т-хелперами или Т_H-клетками). DAA-специфичные Т_H-клетки будут экспрессировать Т-клеточный рецептор (TCR), который специфично связывает DAA.

В некоторых вариантах осуществления DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой активацию и/или пролиферацию CD4-отрицательных Т-клеток (как правило, называемых цитотоксическими Т-клетками или Т_C-клетками). DAA-специфичные Т_C-клетки будут экспрессировать Т-клеточный рецептор (TCR), который специфично связывает DAA.

В некоторых вариантах осуществления DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой активацию и/или пролиферацию В-клеток. DAA-специфичные В-клетки будут экспрессировать В-клеточный рецептор (BCR) и/или секретировать антитела, которые специфично связывают DAA.

В некоторых вариантах осуществления DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой секрецию антител, которые специфично связывают DAA.

В некоторых вариантах осуществления DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой образование клеток памяти. Клетки памяти могут представлять собой Т-клетки памяти или В-клетки памяти. Т-клетки памяти могут представлять собой Т_H-клетки памяти или Т_C-клетки памяти. DAA-специфичные клетки памяти будут экспрессировать поверхностный рецептор, который специфично связывает DAA.

Используемый в данном документе термин «индукция или усиление иммунного ответа» относится к созданию или повышению уровня соответствующего иммунного ответа посредством введения CD25-ADC. Улучшение может относиться, например, к контрольному субъекту или популяции субъектов, которые не

получали CD25-ADC.

В некоторых вариантах осуществления наличие или уровень иммунного ответа можно оценить путем измерения титра конкретной клетки или молекулы в образце, взятом у субъекта. Например, наличие или уровень DATA-специфичного T_c-клеточного ответа можно оценить путем идентификации и подсчета соответствующих клеток в образце периферической крови, взятой у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления индукция иммунного ответа означает, что после введения CD25-ADC уровень иммунного ответа повышается с необнаруживаемого до обнаруживаемого уровня. В некоторых вариантах осуществления считается, что иммунный ответ был индуцирован, если введение CD25-ADC является эффективным для предотвращения, облегчения и/или лечения заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA). Профилактика включает ингибирование или уменьшение распространения заболевания или ингибирование или уменьшение появления, развития или прогрессирования одного или более симптомов, связанных с заболеванием. В контексте данного документа «улучшение» может относиться к уменьшению видимых или ощутимых симптомов заболевания или любого другого измеримого проявления заболевания.

В некоторых вариантах осуществления усиление иммунного ответа означает, что после введения CD25-ADC уровень иммунного ответа увеличивается на по меньшей мере 10%, например, на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400% или по меньшей мере 500%.

В некоторых вариантах осуществления уровень иммунного ответа оценивается путем определения количества активированных CD4-положительных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления уровень иммунного ответа оценивается путем определения размера определенных популяций клеток, таких как NK-клетки, моноциты или дендритные клетки). В некоторых вариантах осуществления уровень иммунного ответа оценивается путем определения титра специфичного антитела или антител, например, титра антитела или антител, специфичных для DAA.

В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ индуцируется или усиливается путем введения CD25-ADC субъекту в комбинации со вторым иммуностимулирующим агентом. Например, CD25-ADC можно вводить субъекту в комбинации с привлекающим Т-клетки CD3/DAA-биспецифичным активатором (BiTE), терапевтическим средством против CD47, ингибитором PD-1, ингибитором PDL-1, агонистом GITR, агонистом OX40 или антагонистом CTLA-1. В некоторых вариантах осуществления второй иммуностимулирующий агент, используемый в качестве монотерапии, не вызывает значительного иммунного ответа у субъекта.

Лечение заболеваний, которые характеризуются DAA

Данное описание обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, при котором заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

Заболевания, характеризующиеся DAA, включают пролиферативные заболевания, такие как рак, при которых неопластические клетки экспрессируют один или более антигенов, которые или (i) не экспрессируются на неопластических клетках, либо, как правило, (ii) экспрессируются на более высоком уровне на неопластических клетках, чем на неопластических клетках. Примеры этого типа заболевания включают большинство злокачественных новообразований предстательной железы (DAA = PSMA) и некоторые злокачественные новообразования молочной железы (DAA = HER2).

Заболевания, характеризующиеся DAA, также включают заболевания, вызванные патогеном, причем патоген представляет собой (или экспрессирует) антиген. Примеры этого типа заболевания включают вирус папилломы человека (HPV; DAA = капсидный белок(-и) и некоторые злокачественные новообразования молочной железы (DAA = HER2).

Более подробное обсуждение заболеваний, характеризующихся DAA, вместе с выбором примеров DAA можно найти в данном документе ниже в разделе, озаглавленном «Лечение заболеваний».

Не желая быть связанными теорией, считается, что эффективность описанных в данном документе способов лечения является результатом индукции и/или усиления иммунного ответа субъекта против DAA. Считается, что эта индукция и/или усиление происходит из-за введения CD25-ADC, снижающего иммуносупрессивную активность популяции иммунорегуляторных клеток (таких как CD25-положительные регуляторные Т-клетки). Снижение иммунной супрессии регуляторных клеток обеспечивает индукцию и/или усиление иммунного ответа против DAA.

Регуляторные Т-клетки

Трег идентифицируются по поверхностной экспрессии CD4-положительные CD25^{high}/CD127^{low/-} [33] и образуют две основных субпопуляции: натуральные Трег (нТрег), которые происходят из тимуса, и индуцированные, адаптивные или периферические Трег (пТрег), которые получены из наивных CD4⁺ Т-клеток в различных условиях (Curotto de Lafaille et al., Immunity 30 (2009) 626–635~).

Трег обладают иммуносупрессивной активностью, причем более важными эффекторными Т-клетками (Тэфф), которые подавляются Трег, являются Th1 (контроль инфекций и опухолей), Th2 (эффекторы против внеклеточных паразитов, включая гельминты), Th17 (играют важную роль в клиренсе патогенов на поверхности слизистой оболочки, эффективен против патогенных грибов, а также участвует в различных воспалительных процессах) и ЦТЛ (цитотоксические Т-клетки). Трег-опосредованная супрессия может осуществляться двумя способами: посредством межклеточного контакта или с помощью растворимых медиаторов и цитокинов (паракринный сигналинг). Было идентифицировано несколько механизмов, вовлеченных в иммуносупрессивную функцию Трег, в том числе:

- (1) ингибирование иммунорегуляторными цитокинами, такими как ТФР-β, ИЛ-10 и ИЛ-35;
- (2) цитоллиз эффекторных клеток путем продуцирования гранзима и перфорины;
- (3) нарушение метаболизма, включая ингибирование пролиферативного ответа через рецептор ИЛ-2, цАМФ-опосредованное метаболическое ингибирование, истощение триптофана и иммуномодуляцию, опосредованную A2-рецептором аденозина или кинуренином; и

(4) взаимодействия с дендритными клетками, которые модулируют их функцию и созревание (Batista-Duharte et al.2018, *ibid.*; Arce-Sillas, et al., J. Immunol. Res. 2016, 1720827).

Введение CD25-ADC без DAA

В некоторых вариантах осуществления DAA не вводят в комбинации с DAA. Это может иметь место в вариантах осуществления, где, например, DAA уже присутствует у субъекта, когда вводится CD25-ADC. Например, в некоторых вариантах осуществления субъект может уже иметь пролиферативное заболевание, характеризующееся новообразованием, клетки которого экспрессируют DAA. В этих случаях иммунный ответ субъекта против DAA может быть подавлен или ослаблен популяцией иммунорегуляторных клеток или глобально, или в микроокружении новообразования.

Например, как более подробно обсуждается в данном документе, сообщалось, что ряд пролиферативных заболеваний связан с повышенным количеством иммунорегуляторных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. Не желая быть связанными теорией, считается, что снижение иммуносупрессивной активности иммунорегуляторных клеток позволяет эффективно «демаскировать» DAA-экспрессирующие опухолевые клетки и атаковать их иммунной системой субъекта.

Соответственно, посредством стимуляции иммунной системы субъекта введение CD25-ADC позволяет эффективно лечить широкий спектр нарушений.

Введение CD25-ADC в комбинации с DAA

В некоторых вариантах осуществления DAA вводят в комбинации с CD25-ADC.

В вариантах осуществления, где DAA вводят субъекту, термин «DAA» охватывает как (1) сам антиген в той форме, в которой он распознается иммунной системой субъекта, так и (2) молекулы, которые стимулируют иммунный ответ, специфичный для DAA. Например, для корового белка р24 ВИЧ сам полипептид р24 представляет собой DAA типа (1). Иммунный ответ против белка р24 также может быть вызван введением субъекту подходящего вакцинного вектора, содержащего нуклеотид, кодирующий белок р24; соответственно, нуклеотид, кодирующий р24, представляет собой DAA типа (2).

В некоторых вариантах осуществления DAA представляет собой аутоантиген. Например, многие опухолеассоциированные антигены (ТАА) представляют собой аутоантигены, которые экспрессируются на более высоких уровнях на неопластических клетках.

В некоторых вариантах осуществления DAA представляет собой чужеродный антиген. Например, многие антигены, экспрессируемые патогенными микроорганизмами, представляют собой чужеродные антигены.

Композиции вакцин

DAA можно вводить как часть композиции вакцины.

Предпочтительно композиция вакцины содержит терапевтически эффективное количество DAA. Терапевтически эффективное количество относится к количеству DAA, которое эффективно для

предотвращения, облегчения и/или лечения заболевания, характеризуемого DAA. Профилактика включает ингибирование или уменьшение распространения заболевания или ингибирование или уменьшение появления, развития или прогрессирования одного или более симптомов, связанных с заболеванием. В контексте данного документа «улучшение» может относиться к уменьшению видимых или ощутимых симптомов заболевания или любого другого измеримого проявления заболевания.

Примеры подходящих типов композиции вакцины включают:

- векторные вакцины, такие как вакцина с вирусным вектором, вакцина с бактериальным вектором или плазмидная ДНК;
- неvectorные вакцины, такие как вакцины, содержащие чистый белок DAA.

Термин «векторные вакцины» хорошо известен в данной области техники и включает плазмидную ДНК, рекомбинанты поксвирусов, например, MVA (MVA - вирус коровьей оспы Ankara), реплицирующейся осповакцины, птичьей оспы, авиопоксвируса, а также аденовирусов, включая аденовирусы отличных от человека приматов, альфавирусов, вируса везикулярного стоматита и бактериальные векторы, такие как *Salmonella*, *Shigella* и BCG (BCG - бацилла Кальмета-Герена).

Векторная вакцина может содержать или содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую рекомбинантный белок DAA. Рекомбинантный DAA может быть экспрессирован в вирусном векторе.

Примеры вирусных векторов включают векторы вируса осповакцины, такие как MVA или NYVAC, векторы на основе авиопоксвируса, такие как оспа кур или оспа канареек (например, ALVAC), векторы на основе вируса герпеса и векторы на основе вируса венесуэльского конского энцефалита (VEE).

Примеры бактериальных векторов включают рекомбинантную BCG и рекомбинантную *Salmonella* и *Salmonella*, трансформированную плазмидной ДНК.

Примеры неvectorных вакцин включают молекулы-носители, такие как пептиды с липидными хвостами, известные как липопептиды, пептиды, слитые с белками-носителями, такие как KLN, или в виде слитых белков, или посредством химической связи, и антигены, модифицированные с помощью нацеливающей метки, например, C3d- или C4b-связывающий белок. В качестве альтернативы можно вводить «голые» антигены.

В некоторых вариантах осуществления композиция вакцин дополнительно содержит один или более адъювантов. В данной области техники известно, что адъюванты дополнительно усиливают иммунный ответ на применяемую антигенную детерминанту. Термины «адъювант» и «иммуностимулятор» используются в данном документе взаимозаменяемо и определяются как одно или более веществ, которые вызывают стимуляцию иммунной системы. В этом контексте адъювант используется для усиления иммунного ответа на DAA.

Примеры подходящих адъювантов включают соли алюминия, такие как гидроксид алюминия и/или фосфат алюминия; композиции масляной эмульсии (или композиции масло-в-воде), включая эмульсии сквален-

вода, такие как MF59 (см., например, WO 90/14837); сапониновые составы, такие как, например, QS21 и иммуностимулирующие комплексы (ИСКОМ) (см., например, патент США № 5057540; WO 90/03184, WO 96/11711, WO 2004/004762, WO 2005/002620); бактериальные или микробные производные, примерами которых являются монофосфориллипид А (MPL), 3-О-деацилированный MPL (3dMPL), олигонуклеотиды, содержащие CpG-мотив, ADP-рибозилирующие бактериальные токсины или их мутанты, такие как термолабильный энтеротоксин E. coli LT, холерный токсин СТ и т.п.; эукариотические белки (например, антитела или их фрагменты (например, направленные против самого антигена или CD1a, CD3, CD7, CD80) и лиганды рецепторов (например, CD40L, ГМ-КСФ, Г-КСФ и т.д.), которые стимулируют иммунный ответ при взаимодействии с клетками-реципиентами.

В определенных вариантах осуществления композиции вакцины содержат алюминий в качестве адъюванта, например, в форме гидроксида алюминия, фосфата алюминия, калий алюминий фосфата или их комбинаций в концентрациях 0,05-5 мг, например, от 0,075 до 1,0 мг алюминия на дозу.

Дополнительные примеры адъювантов обсуждаются в He et al. 2015, Hum.Vac. & Imm. 11:2, pp.477-488; Garcon et al. 2017, Hum.Vac. & Imm. 13:1, pp.19-33; Schijns et al. 2011, Exp.Rev.Vac. 10:4, pp.539-550.

Введение композиций вакцины можно проводить с использованием стандартных способов введения. Неограничивающие варианты осуществления включают парентеральное введение, такое как внутривенное, внутримышечное, подкожное, чрескожное введение или введение через слизистые оболочки, например, интраназальное, пероральное и тому подобное. В одном варианте осуществления композицию вводят при помощи внутримышечной инъекции. Специалисту известны различные возможности введения композиции, например, вакцины, чтобы вызвать иммунный ответ на антиген(-ы) в вакцине. В определенных вариантах осуществления композицию вводят внутримышечно.

Композиции DAA или вакцины можно вводить или в качестве прайма, или в качестве буста по гомологичной или гетерологичной схеме прайм-буст. Если проводится бустерная вакцинация, как правило, такая бустерная вакцинация проводится тому же субъекту в период от одной недели до одного года, предпочтительно от двух недель до четырех месяцев, после введения композиции субъекту в первый раз (что в таких случаях называется «праймирующей вакцинацией»). В определенных вариантах осуществления введение включает праймирующее и по меньшей мере одно бустерное введение.

Последовательность введения

DAA можно вводить субъекту до CD25-ADC, одновременно с CD25-ADC или после CD25-ADC.

Предпочтительно, CD25-ADC вводят перед DAA. Например, CD25-ADC можно вводить за 1 час, 2 часа, 6 часов, 12 часов или 24 часа до DAA. CD25-ADC можно вводить за 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток или 7 суток до DAA. Предпочтительно CD25-ADC вводят за по меньшей мере 1 сутки до DAA, еще более предпочтительно за по меньшей мере 2 суток до DAA.

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток снижается перед введением DAA субъекту. В некоторых вариантах осуществления снижение

иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток достигается за счет уничтожения части популяции. В некоторых вариантах осуществления снижение иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток достигается путем ингибирования иммуносупрессивной активности части популяции регуляторных клеток без уничтожения клеток.

Иммунные регуляторные клетки могут представлять собой супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП), мезенхимальные стромальные клетки (МСК), NKT-клетки типа II, регуляторные Т-клетки или любые другие иммунорегуляторные иммунные клетки, как определено в данном документе.

Предпочтительно иммунорегуляторные клетки, иммуносупрессивная активность которых снижена, представляют собой регуляторные Т-клетки. В контексте данного документа термин «Трег» относится к регуляторным Т-клеткам. Эта популяция клеток может быть идентифицирована по следующему типу экспрессии поверхностных маркеров: CD4-положительные, CD25^{high}, CD127^{low/-} (см. Yu et al. 2012, *Inflammation* 35(6), pp.1773-1780).

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% до введения DAA субъекту. Предпочтительно снижение измеряют относительно уровней у того же субъекта до введения CD25-ADC.

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток оценивается путем измерения уровня ингибирующих цитокинов, таких как ИЛ-10, ТФР-β или ИЛ-35 (см. Bettini et al., *Current opinion in immunology*. 2009;21(6):612-618). В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток оценивается путем измерения экспрессии конкретных генов, таких как LAYN, MADEH1 или CCR8 (см. de Simone et al., *Immunity*. 2016 Nov 15; 45(5): 1135–1147).

В некоторых вариантах осуществления размер популяции иммунорегуляторных клеток снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% до введения DAA субъекту. Предпочтительно уменьшение размера популяции измеряют относительно уровней у того же субъекта до введения CD25-ADC.

В некоторых вариантах осуществления популяция иммунорегуляторных клеток измеряется системно, например, с применением FACS на репрезентативном образце, таком как цельная кровь, костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, пейеровы бляшки или миндалины. В некоторых вариантах осуществления популяция иммунорегуляторных клеток измеряется локально, например, в образце, взятом из опухоли или ее микроокружения. Локальную популяцию иммунорегуляторных клеток можно измерить, например, с помощью FACS, иммуногистохимии или иммунофлуоресценции срезов ткани. В качестве альтернативы, на срезах ткани можно использовать такие методы, как RNAscope®, для количественного определения иммунорегуляторных клеток в биоптатах. Локальное измерение клеточной популяции предпочтительнее в

ситуациях, когда возможно локальное измерение (например, для солидных опухолей).

В некоторых вариантах осуществления CD25-ADC вводят одновременно с DAA.

В некоторых вариантах осуществления доза вводимого CD25-ADC составляет от около 20 мкг/кг до 80 мкг/кг, например, около 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, или 80 мкг/кг.

CD25

Трансмембранный белок CD25 I типа присутствует на активированных Т- и В-клетках, некоторых тимоцитах, миелоидных клетках-предшественниках и олигодендроцитах. На активированных Т-клетках он образует гетеродимеры с бета- и гамма-субъединицами (CD122 и CD132), таким образом, составляя рецептор с высокой аффинностью с ИЛ-2. Этот лиганд представляет собой фактор выживания для активированных Т-клеток, поскольку удаление ИЛ-2 приводит к немедленной гибели этих клеток.

В случае В-клеток CD25 физиологически экспрессируется на ранних стадиях развития поздних про-В- и пре-В-клеток. Таким образом, злокачественные новообразования, возникающие на этой стадии дифференцировки В-клеток, также могут экспрессировать CD25. Поражения тучных клеток также положительны для CD25, который, таким образом, считается ключевым диагностическим критерием для определения системного мастоцитоза. Сообщается, что в лимфомах Ходжкина CD25 не экспрессируется в клетках Ходжкина/Рида-Штернберга при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (NLPHL), тогда как тот же тип клеток экспрессирует CD25 на различных уровнях в смешанно-клеточном типе классической лимфоме Ходжкина. Сообщается, что общие уровни экспрессии ниже, чем в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах (TIL), что может привести к проблемам с демонстрацией CD25 опухолевых клеток в этих случаях (Levi et al., Merz et al, 1995).

Экспрессия целевого антигена также была зарегистрирована для нескольких для нескольких подтипов неходжкинских лимфом, происходящих из В- и Т-клеток, например, для В-клеточного хронического лимфатического лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза, а также для Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и анапластической крупноклеточной лимфомы.

CD25 может быть локализован на мембране, с некоторой экспрессией, наблюдаемой в цитоплазме. Растворимый CD25 также можно наблюдать вне клеток, например, в сыворотке.

Терапия антителами

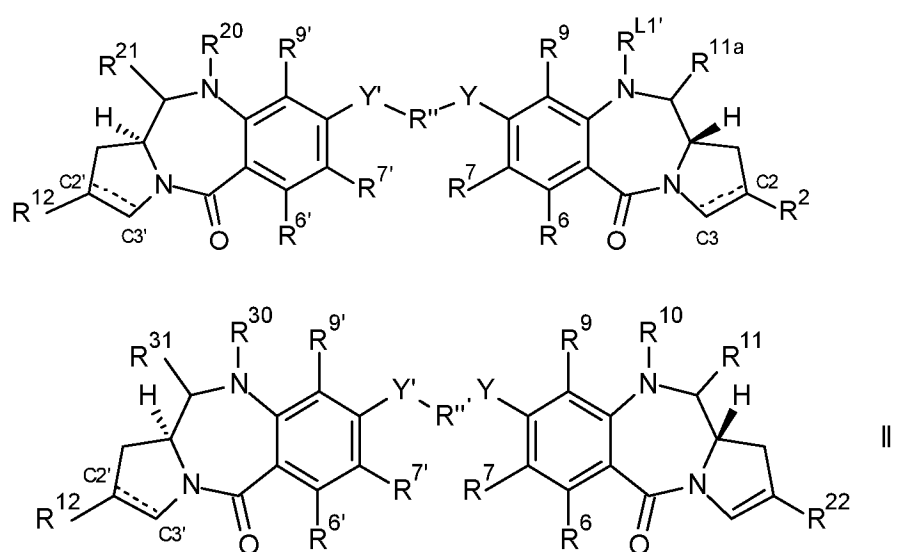
Терапия антителами была разработана для нацеленного лечения пациентов с онкологическими, иммунологическими и ангиогенными заболеваниями (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). Применение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), то есть иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, то есть лекарственных средств для уничтожения или подавления опухолевых клеток при лечении рака, нацелено на доставку лекарственного компонента к опухолям и внутриклеточное накопление в них, тогда как системное введение этих неконъюгированных лекарственных средств может привести к неприемлемым уровням токсичности для

нормальных клеток (Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail *et al* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

CD25 ADC

В контексте данного документа термин «CD25-ADC» относится к ADC, в котором компонент антитела представляет собой антитело против CD25. В предпочтительном аспекте CD25-ADC имеет структуру, определенную в следующих абзацах:

1. Конъюгат формулы L - $(D^L)_p$, где D^L представляет собой **I** или **II**:

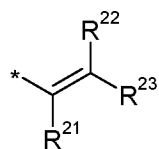


где:

L представляет собой антитело (Ab - англ.: antibody), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

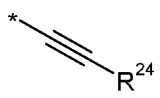
- (ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;
- (ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;
- (ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;



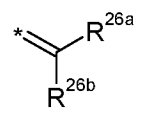
- (id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R¹² равно не более 5;

- (ie) , где каждый из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, где фенил

необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и

(if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

когда между C2' и C3' присутствует одинарная связь,

R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового эфира; или, когда один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, а другой выбран из нитрила и а C₁₋₄ алкилового эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильных, C₃₋₂₀ гетероциклических и C₅₋₂₀ арильных групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

Y и Y' выбран из O, S, или NH;

R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} выбран из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹, соответственно;

[Формула I]

R^{L1'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил, и SO₂M, где z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой блокирующую группу;

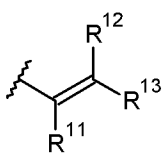
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

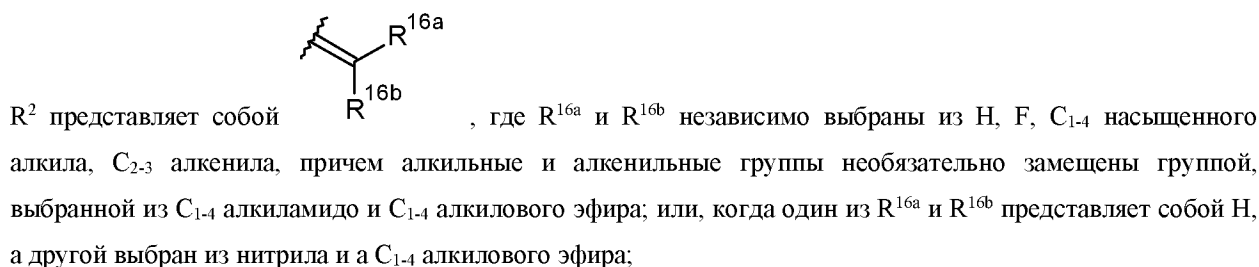
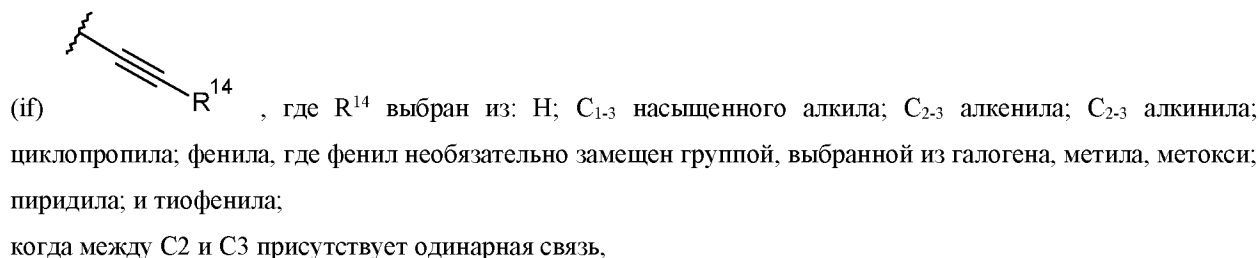
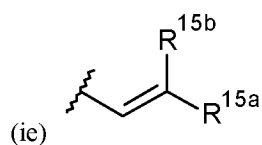
когда между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

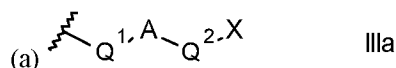
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

(id) , где каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R² равно не более 5;



[Формула III]

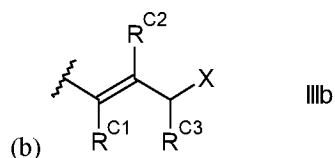
R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



где A представляет собой C₅₋₇ арильную группу, и или

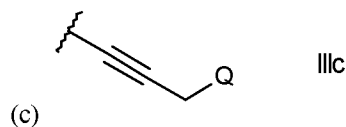
(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, и Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH и n равен от 1 до 3; или

(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, и Q² представляет собой одинарную связь;



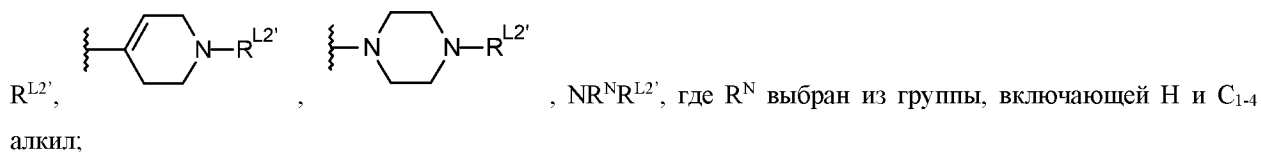
где;

R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



где Q выбран из O-R^{L2'}, S-R^{L2'} и NR^N-R^{L2'}, и R^N выбран из H, метила и этила.

X выбран из группы, включающей: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'}, NHNH-R^{L2'}, CONHNH-



R^{L2'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R¹⁰ и R¹¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

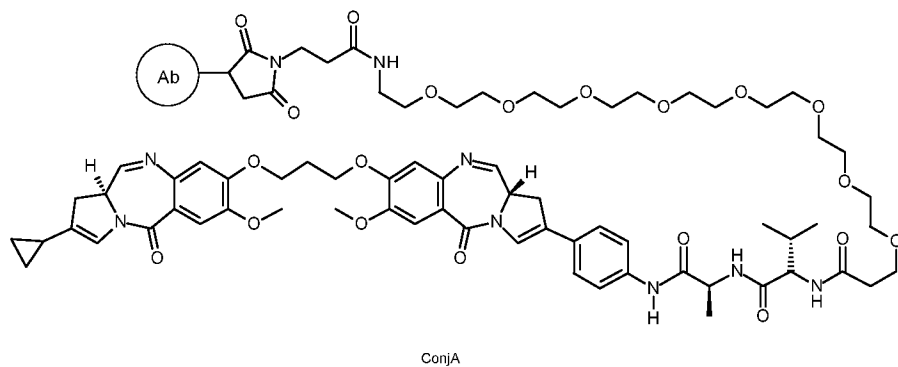
R¹⁰ представляет собой H и R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

R³⁰ и R³¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

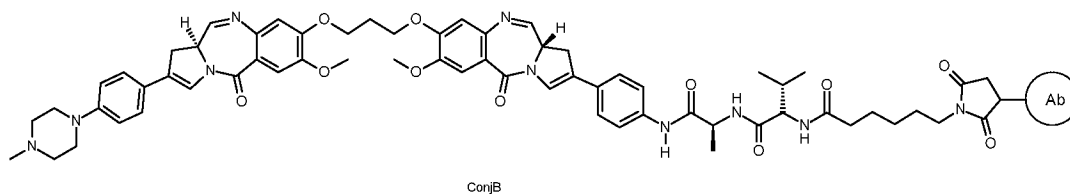
R³⁰ представляет собой H и R³¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M.

2. Конъюгат по п. 1, в котором конъюгат не является:

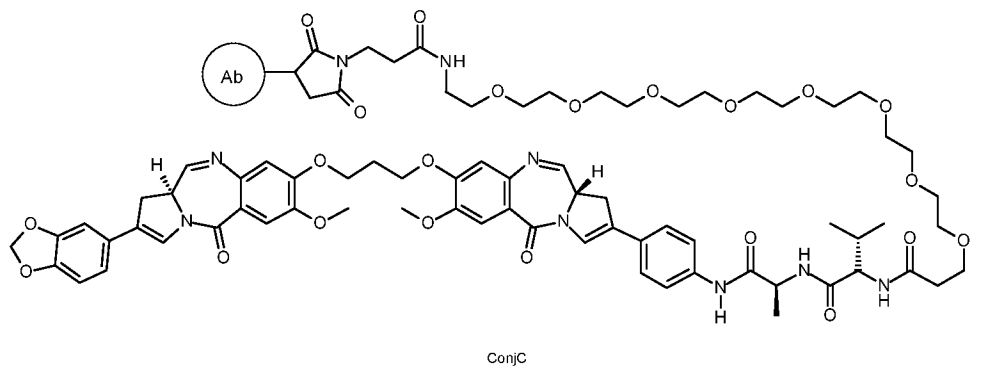
ConjA



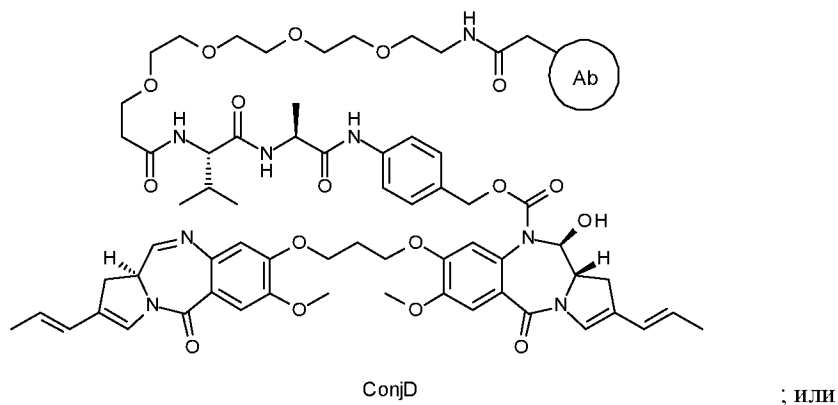
ConjB



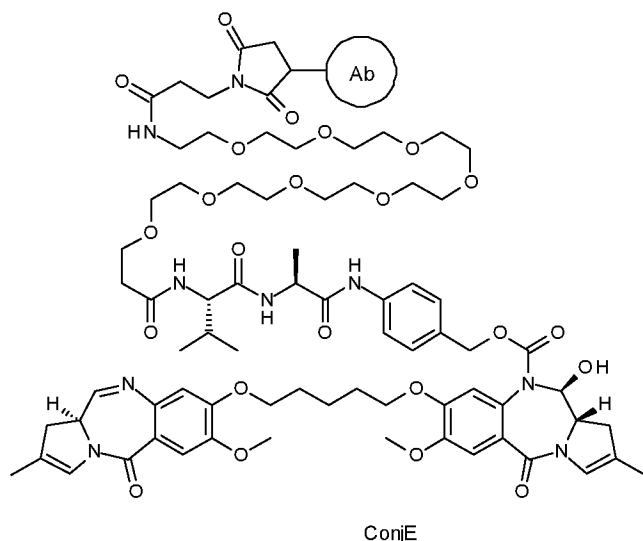
ConjC:



ConjD



ConjE:

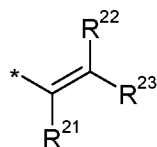


3. Конъюгат по п. 1 или п. 2, в котором R^7 выбран из H, OH и OR.
4. Конъюгат по п. 3, в котором R^7 представляет собой C_{1-4} алкилокси-группу.
5. Конъюгат по любому из пп. 1-4, в котором Y представляет собой O.
6. Конъюгат по любому из предшествующих пунктов, в котором R'' представляет собой C_{3-7} алкилен.
7. Конъюгат по любому из пп. 1-6, в котором R^9 представляет собой H.
8. Конъюгат по любому из пп. 1-7, в котором R^6 выбран из H и галогена.
9. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между $C2'$ и $C3'$, и R^{12} представляет собой C_{5-7} арильную группу.
10. Конъюгат по п. 9, в котором R^{12} представляет собой фенил.
11. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между $C2'$ и $C3'$, и R^{12} представляет собой C_{8-10} арильную группу.
12. Конъюгат по любому из пп. 9-11, в котором R^{12} имеет от одной до трех замещающих групп.
13. Конъюгат по любому из пп. 9-12, в котором заместители выбраны из метокси, этокси, фтора, хлора, циано, бис-оксиметилена, метилпиперазинила, морфолино и метилтиофенила.
14. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между $C2'$ и $C3'$, и R^{12} представляет собой C_{1-5} насыщенную алифатическую алкильную группу.
15. Соединение по п. 16, в котором R^{12} представляет собой метил, этил или пропил.

16. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между C2' и C3', и R¹² представляет собой C₃₋₆ насыщенную циклоалкильную группу.

17. Конъюгат по п. 16, в котором R¹² представляет собой циклопропил.

18. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между C2' и C3', и R¹² представляет собой группу формулы:



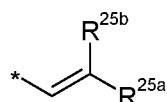
19. Конъюгат по п. 18, в котором общее количество атомов углерода в группе R¹² равно не более 4.

20. Конъюгат по п. 19, в котором общее количество атомов углерода в группе R¹² равно не более 3.

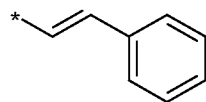
21. Конъюгат по любому из пп. 18-20, в котором один из R²¹, R²² и R²³ представляет собой H, а две другие группы выбраны из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила.

22. Конъюгат по любому из пп. 18-20, где две из R²¹, R²² и R²³ представляют собой H, а другая группа выбрана из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила.

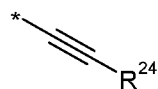
23. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между C2' и C3', и R¹² представляет собой группу формулы:



24. Конъюгат по п. 23, в котором R¹² представляет собой группу:



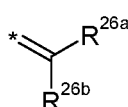
25. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется двойная связь между C2' и C3', и R¹² представляет собой группу формулы:



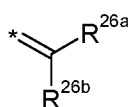
26. Конъюгат по п. 25, в котором R²⁴ выбран из H, метила, этила, этенила и этинила.

27. Конъюгат по п. 26, в котором R²⁴ выбран из H и метила.

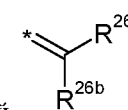
28. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется одинарная связь между C2' и C3', R¹²

представляет собой , и оба, R^{26a} и R^{26b}, представляют собой H.

29. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется одинарная связь между C2' и C3', R¹²

представляет собой , и оба, R^{26a} и R^{26b}, представляют собой метил.

30. Конъюгат по любому из пп. 1-8, в котором имеется одинарная связь между C2' и C3', R¹²

представляет собой , один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, а другой выбран из C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильная и алкенильная группы необязательно замещены.

[Формула I]

31. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R² представляет собой C₅₋₇ арильную группу.

32. Конъюгат по п. 31, в котором R² представляет собой фенил.

33. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R¹ представляет собой C₈₋₁₀ арильную группу.

34. Соединение по любому из пп. 31-33, в котором R² имеет от одной до трех замещающих групп.

35. Конъюгат по любому из пп. 31-34, в котором заместители выбраны из метокси, этокси, фтора, хлора, циано, бис-оксиметилена, метилпиперазина, морфолино и метилтиофенила.

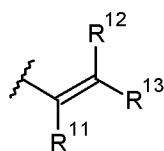
36. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R² представляет собой насыщенную C₁₋₅ алифатическую алкильную группу.

37. Конъюгат по п. 36, в котором R² представляет собой метил, этил или пропил.

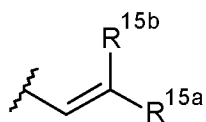
38. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R² представляет собой C₃₋₆ насыщенную циклоалкильную группу.

39. Конъюгат по п. 38, в котором R² представляет собой циклопропил.

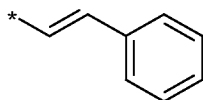
40. Конъюгат по любому из пп. 1 до 30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R² представляет собой группу формулы:



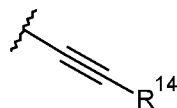
41. Конъюгат по п. 40, в котором общее количество атомов углерода в группе R^2 равно не более 4.
42. Конъюгат по п. 41, в котором общее количество атомов углерода в группе R^2 равно не более 3.
43. Конъюгат по любому из пп. 40-42, в котором один из R^{11} , R^{12} и R^{13} представляет собой H, а две другие группы выбраны из H, C_{1-3} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила.
44. Конъюгат по любому из пп. 40-42, где две из R^{11} , R^{12} и R^{13} представляют собой H, а другая группа выбрана из H, C_{1-3} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила.
45. Конъюгат по любому из пп. 1 до 30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R^2 представляет собой группу формулы:



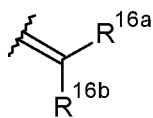
46. Конъюгат по п. 45, в котором R^2 представляет собой группу:



47. Конъюгат по любому из пп. 1 до 30, в котором имеется двойная связь между C2 и C3, и R^2 представляет собой группу формулы:



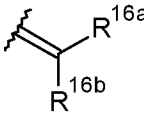
48. Конъюгат по п. 48, в котором R^{14} выбран из H, метила, этила, этенила и этинила.
49. Конъюгат по п. 48, в котором R^{14} выбран из H и метила.
50. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется одинарная связь между C2 и C3., R^2



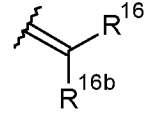
представляет собой

и оба, R^{16a} и R^{16b} , представляют собой H.

51. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется одинарная связь между C2 и C3, R²

представляет собой , и оба, R^{16a} и R^{16b}, представляют собой метил.

52. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором имеется одинарная связь между C2 и C3, R²

представляет собой , один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, а другой выбран из C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильная и алкенильная группы необязательно замещены

53. Конъюгат по любому из пп. 1-52, в котором R^{11a} представляет собой OH.

54. Конъюгат по любому из пп. 1-53, в котором R²¹ представляет собой OH.

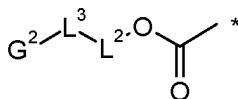
55. Конъюгат по любому из пп. 1-53, в котором R²¹ представляет собой OMe.

56. Конъюгат по любому из пп. 1-55, в котором R²⁰ представляет собой H.

57. Конъюгат по любому из пп. 1-55, в котором R²⁰ представляет собой R^C.

58. Конъюгат по п. 57, в котором R^C выбран из группы, состоящей из: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teos, Psec, Cbz и PNZ.

60. Конъюгат по п. 57, в котором R^C представляет собой группу:



где звездочкой обозначена точка присоединения в положении N10, G² представляет собой концевую группу, L³ представляет собой ковалентную связь или расщепляемый линкер L¹, L² представляет собой ковалентную связь или вместе с OC (=O) образует саморасщепляющийся линкер.

61. Конъюгат по п. 60, в котором G² представляет собой Ac или Moc или выбран из группы, состоящей из: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teos, Psec, Cbz и PNZ.

62. Конъюгат по любому из пп. 1-53, в котором R²⁰ и R²¹ вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны.

[Формула II]

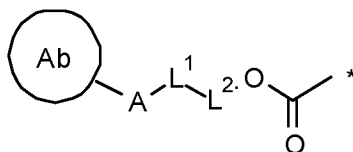
63. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором R²² имеет формулу IIIa, и A представляет собой фенил.

64. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и п. 63, в котором R²² имеет формулу IIa, а Q¹ представляет собой

одинарную связь.

65. Конъюгат по п. 63, в котором Q^2 представляет собой одинарную связь.
66. Конъюгат по п. 63, в котором Q^2 представляют собой $-Z-(CH_2)_n-$, Z представляет собой O или S и n равен 1 или 2.
67. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и п. 63, в котором R^{22} имеют формулу IIIa, и Q^1 представляет собой $-CH=CH-$.
68. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором R^{22} имеет формулу IIIb, и R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и метила.
69. Конъюгат по п. 68, в котором все, R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} , представляют собой H.
70. Конъюгат по п. 68, в котором все, R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} , представляют собой метил.
71. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и 63-70, в котором R^{22} имеет формулу IIIa или формулу IIIb и X выбран из $O-R^{L2'}$, $S-R^{L2'}$, $CO_2-R^{L2'}$, $-N-C(=O)-R^{L2'}$ и $NH-R^{L2'}$.
72. Конъюгат по п. 71, в котором X представляет собой $NH-R^{L2'}$.
73. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором R^{22} имеет формулу IIIc, и Q представляет собой $NR^N-R^{L2'}$.
74. Конъюгат по п. 73, в котором R^N представляет собой H или метил.
75. Конъюгат по любому из пп. 1-30, в котором R^{22} имеет формулу IIIc, и Q представляет собой $O-R^{L2'}$ или $S-R^{L2'}$.
76. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-75, в котором R^{11} представляет собой OH.
77. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-75, в котором R^{11} представляет собой OMe.
78. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-77, в котором R^{10} представляет собой H.
79. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-75, в котором R^{10} и R^{11} вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны.
80. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-79, в котором R^{31} представляет собой OH.
81. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-79, в котором R^{31} представляет собой OMe.

82. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-81, в котором R^{30} представляет собой H.
83. Конъюгат по любому из пп. 1-30 и пп. 63-79, в котором R^{30} и R^{31} вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны.
84. Конъюгат по любому из пп. 1-83, в котором R^6 , R^7 , R^9 , и Y являются такими же, как R^6 , R^7 , R^9 , и Y .
85. Конъюгат по любому из пп. 1-84, в котором $L-R^{L1'}$ или $L-R^{L2'}$ представляет собой группу:



где звездочкой обозначена точка присоединения к PBD, Ab представляет собой антитело, L^1 представляет собой расщепляемый линкер, A представляет собой соединяющую группу, соединяющую L^1 с антителом, L^2 представляет собой ковалентную связь или вместе с $-OC(=O)-$ образует саморасщепляющийся линкер.

86. Конъюгат по п. 85, в котором L^1 расщепляется ферментом.
87. Конъюгат по п. 85 или п. 86, в котором L^1 содержит непрерывную последовательность аминокислот.
88. Конъюгат по п. 87, в котором L^1 содержит дипептид и группу $-X_1-X_2-$ в дипептиде, $-NH-X_1-X_2-CO-$, выбран из:
- Phe-Lys-,
 - Val-Ala-,
 - Val-Lys-,
 - Ala-Lys-,
 - Val-Cit-,
 - Phe-Cit-,
 - Leu-Cit-,
 - Ile-Cit-,
 - Phe-Arg-,
 - Trp-Cit-.
89. Конъюгат по п. 88, в котором группа $-X_1-X_2-$ в дипептиде, $-NH-X_1-X_2-CO-$, выбран из:
- Phe-Lys-,
 - Val-Ala-,
 - Val-Lys-,
 - Ala-Lys-,
 - Val-Cit-.

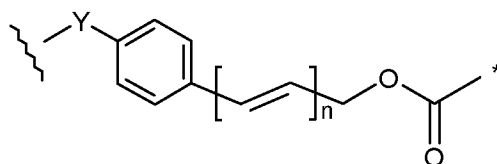
90. Конъюгат по п. 89, в котором группа $-X_1-X_2-$ в дипептиде, $-NH-X_1-X_2-CO-$, представляет собой $-Phe-$ $-Lys-$, $-Val-Ala-$ или $-Val-Cit-$.

91. Конъюгат по любому из пп. 88-90, в котором группа X_2-CO- соединена с L^2 .

92. Конъюгат по любому из пп. 88-91, в котором группа $NH-X_1-$ соединена с A.

93. Конъюгат по любому из пп. 88-92, в котором L^2 вместе с $OC(=O)$ образует саморасщепляющийся линкер.

94. Конъюгат по п. 93, в котором $C(=O)O$ и L^2 вместе образуют группу:

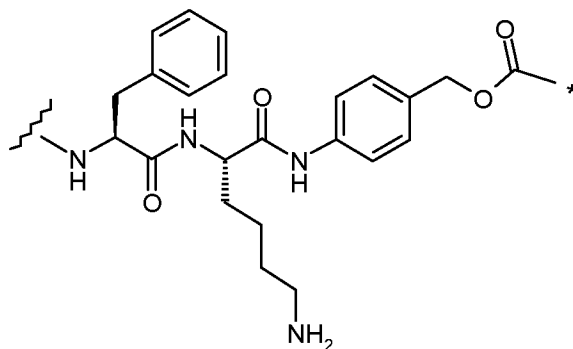


где звездочкой обозначена точка присоединения к PBD, волнистой линией обозначена точка присоединения к линкеру L^1 , Y представляет собой NH , O , $C(=O)NH$ или $C(=O)O$, и n равен 0-3.

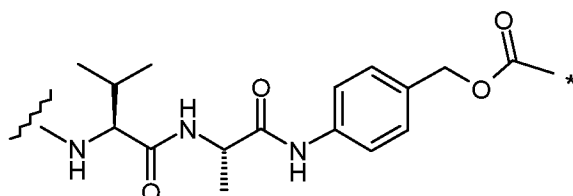
95. Конъюгат по п. 94, в котором Y представляет собой NH .

96. Конъюгат по п. 94 или п. 95, в котором n равен 0.

97. Конъюгат по п. 95, в котором L^1 и L^2 вместе с $-OC(=O)-$ составляют группу, выбранную из:



или

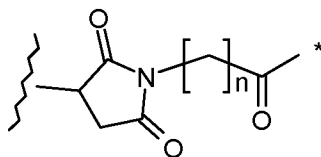


где звездочкой обозначена точка присоединения к PBD, а волнистой линией обозначена точка присоединения к оставшейся части линкера L^1 или точка присоединения к A.

98. Конъюгат по п. 97, в котором волнистой линией обозначена точка присоединения к A.

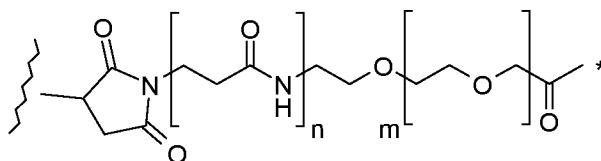
99. Конъюгат по любому из пп. 85-98, в котором А представляет собой:

(i)



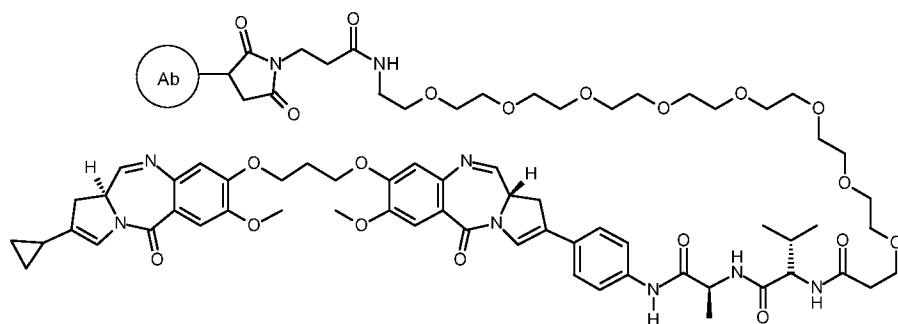
где звездочкой обозначена точка присоединения к L^1 , волнистой линией обозначена точка присоединения к антителу, и n равен 0-6; или

(ii)



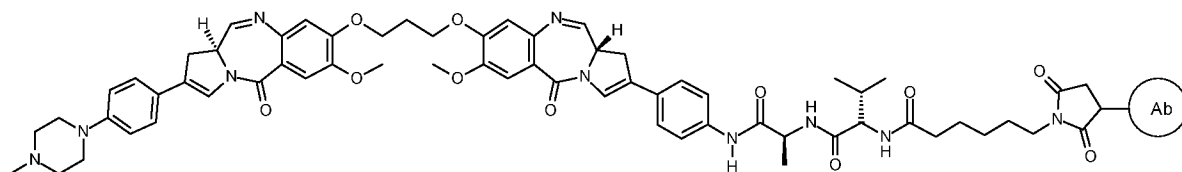
где звездочкой обозначена точка присоединения к L^1 , волнистой линией обозначена точка присоединения к антителу, n равен 0 или 1, и m равен 0-30.

100. Конъюгат по п. 1 формулы ConjA:



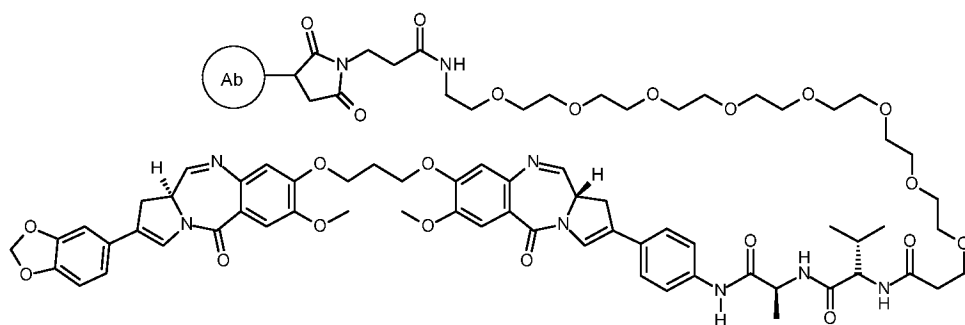
ConjA

ConjB:



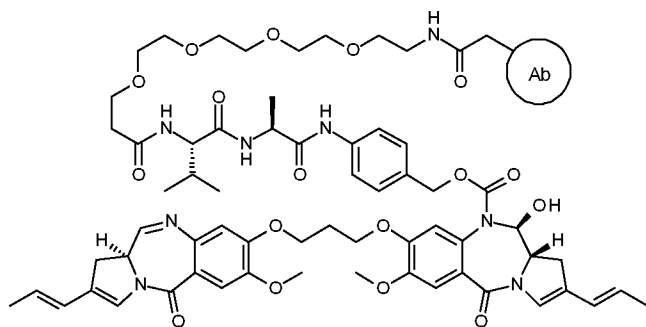
ConjB

ConjC:



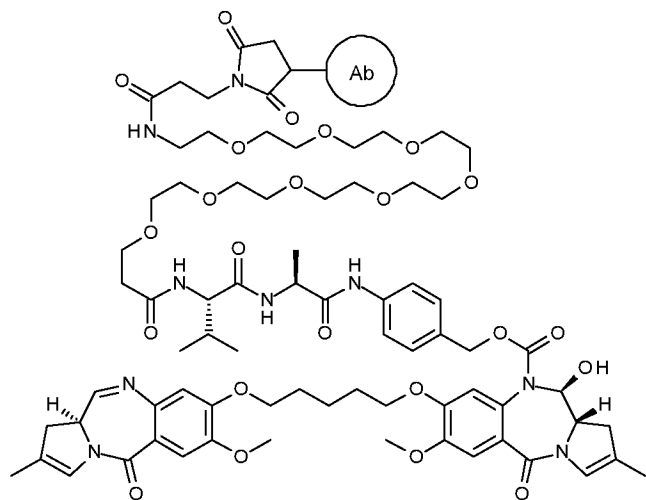
ConjC

ConjD:



ConjD

или ConjE:



ConjE

101. Конъюгат по любому из пп. 1-100, в котором антитело содержит:

домен VH, имеющий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5.

102. Конъюгат по любому из пп. 1-101, в котором антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 1

103. Конъюгат по любому из пп. 1-102, в котором антитело содержит:

Антитело может содержать домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5.

В некоторых аспектах компонент анти-CD25-ADC представляет собой антитело, содержащее: домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 1.

Антитело может дополнительно содержать: домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитело содержит домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 1, спаренные с SEQ ID NO: 2.

Домен(-ы) VH и VL могут спариваться с образованием антигенсвязывающего сайта антитела, который связывает CD25.

В предпочтительных вариантах осуществления антитело представляет собой интактное антитело, содержащее домен VH и домен VL, причем домены VH и VL имеют последовательности SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, предпочтительно IgG1,κ.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S).

В одном аспекте антитело представляет собой описанное в данном документе антитело, которое было модифицировано (или дополнительно модифицировано), как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизированную, деиммунизированную версию антитела или версию антитела с измененной поверхностью, описанного в данном документе.

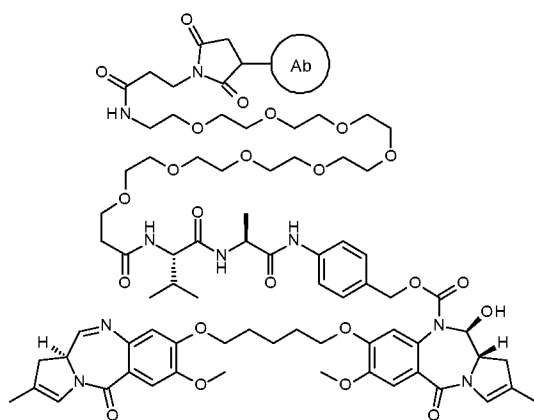
Наиболее предпочтительными анти-CD25-ADC для применения с аспектами данного описания представляют собой ADCx25/ADCT-301/камиданлумаб теизрин; структура ADCx25 описана в данном документе ниже.

ADCx25

ADCx25 представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из человеческого

антитела против человеческого CD25, присоединенного к пирролобензодиазепиновой (PBD) боеголовке через расщепляемый линкер. Механизм действия ADCX25 зависит от связывания CD25. Антитело, специфичное к CD25, нацеливает конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) на клетки, экспрессирующие CD25. После связывания ADC интернализуется и транспортируется в лизосому, где чувствительный к протеазе линкер расщепляется, и свободный димер PBD высвобождается внутри целевой клетки. Высвобожденный димер PBD ингибирует транскрипцию селективным по отношению к последовательности образом или за счет прямого ингибирования РНК-полимеразы, или за счет ингибирования взаимодействия ассоциированных факторов транскрипции. Димер PBD образует ковалентные поперечные связи, которые не деформируют двойную спираль ДНК и не распознаются факторами эксцизионной репарации нуклеотидов, обеспечивая более длительный эффективный период (Hartley 2011).

Он имеет химическую структуру:



Ab представляет собой антитело AB12 (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, K с последовательностями VH и VL SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2, соответственно, также известное как HuMax-TAC). Он синтезируется, как описано в WO 2014/057119 (Конъюгат AB12-E), и, как правило, имеет DAR (соотношение между лекарственным средством и антителом) 2,0 +/- 0,3.

Связывание CD25

Используемый в данном документе термин «первый целевой белок» (FTP) предпочтительно представляет собой CD25.

Используемый в данном документе термин «связывает CD25» означает, что антитело связывает CD25 с более высокой аффинностью, чем неспецифичный партнер, такой как бычий сывороточный альбумин (BSA, номер доступа в Genbank CAA76847, версия № CAA76847.1 GI: 3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 14:30). В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD25 с константой ассоциации (K_a) в по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10^4 , 10^5 или 10^6 раз большей, чем константа ассоциации антитела для BSA при измерении в физиологических условиях. Антитела согласно описанию могут связывать CD25 с высокой аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело может связывать CD25 с K_D , равным или меньшим около 10^{-6} М, например, равным или меньшим одного из 1×10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} или 10^{-14} .

В некоторых вариантах осуществления полипептид CD25 соответствует номеру доступа Genbank NP_000408, версия № NP_000408.1 GI: 4557667, дата обновления записи: 9 сентября 2012 г., 16:59. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CD25, соответствует номеру доступа Genbank. NM_000417, версия № NM_000417.2 GI: 269973860, дата обновления записи: 09.09.2012 16:59. В некоторых вариантах осуществления полипептид CD25 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P01589.

Применение в терапевтических целях ADC CD25

Эффективность конъюгата антитело-лекарственное средство, содержащего антитело против CD25 (в данном документе именуемое CD25-ADC), при лечении, например, рака, известна - см., например, WO2014/057119, WO2016/083468, и WO2016/166341.

Комбинирование с клеточной терапией

В одном аспекте описанные в данном документе виды терапии комбинируются с клеточной терапией, такой как терапия CAR Т-клетками. Не желая связывать себя теорией, в этом аспекте введение CD25-ADC используется для снижения иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток, чтобы обеспечить большую эффективность клеточной терапии, применяемой в комбинации с CD25-ADC.

Предпочтительно, CD25-ADC вводят до клеточной терапии. Например, CD25-ADC можно вводить за 1 час, 2 часа, 6 часов, 12 часов или 24 часа до клеточной терапии. CD25-ADC можно вводить за 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток до клеточной терапии.

Предпочтительно промежуток между введением CD25-ADC и клеточной терапией достаточен для того, чтобы системный уровень CD25-ADC упал до 25% или менее от введенной дозы (т.е. 2 периодов полужизни CD25-ADC) до того, как будет проведена клеточная терапия. Это сделано для того, чтобы клетки, вводимые во время клеточной терапии, не подвергались воздействию высоких уровней CD25-ADC. Как правило, CD25-ADC вводят по меньшей мере за 7 суток до клеточной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток снижается до проведения субъекту клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления снижение иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток достигается за счет уничтожения части популяции. В некоторых вариантах осуществления снижение иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток достигается путем ингибирования иммуносупрессивной активности части популяции регуляторных клеток без уничтожения клеток.

Иммунные регуляторные клетки могут представлять собой супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП), мезенхимальные стромальные клетки (МСК), NKT-клетки типа II, регуляторные Т-клетки или любые другие иммунорегуляторные иммунные клетки, как определено в данном документе.

Предпочтительно иммунорегуляторные клетки, иммуносупрессивная активность которых снижена, представляют собой регуляторные Т-клетки. В контексте данного документа термин «Трег» относится к

регуляторным Т-клеткам. Эта популяция клеток может быть идентифицирована по следующему типу экспрессии поверхностных маркеров: CD4-положительных, CD25^{high}, CD127^{low/-} (see Yu et al. 2012, Inflammation 35(6), pp.1773-1780).

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% до проведения субъекту клеточной терапии. Предпочтительно снижение измеряют относительно уровней у того же субъекта до введения CD25-ADC.

В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток оценивается путем измерения уровня ингибирующих цитокинов, таких как ИЛ-10, ТФР-β или ИЛ-35 (см. Bettini et al., Current opinion in immunology. 2009;21(6):612-618). В некоторых вариантах осуществления иммуносупрессивная активность популяции иммунорегуляторных клеток оценивается путем измерения экспрессии конкретных генов, таких как LAYN, MADEH1 или CCR8 (см. de Simone et al., Immunity. 2016 Nov 15; 45(5): 1135–1147).

В некоторых вариантах осуществления размер популяции иммунорегуляторных клеток уменьшается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% до проведения субъекту клеточной терапии. Предпочтительно уменьшение размера популяции измеряют относительно уровней у того же субъекта до введения CD25-ADC.

В некоторых вариантах осуществления популяция иммунорегуляторных клеток измеряется системно, например, с применением FACS на репрезентативном образце, таком как цельная кровь. В некоторых вариантах осуществления популяция иммунорегуляторных клеток измеряется локально, например, в образце, взятом из опухоли или ее микроокружения. Локальную популяцию иммунорегуляторных клеток можно измерить, например, с помощью иммунофлуоресценции срезов ткани.

В некоторых вариантах осуществления CD25-ADC применяют одновременно с клеточной терапией.

В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает введение аутологичных клеток. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает введение аллогенных клеток.

В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает введение стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает введение иммунных клеток. Иммунные клетки могут представлять собой цитотоксические эффекторные клетки. Иммунные клетки могут представлять собой Т-клетки, натуральные клетки-киллеры (NK), натуральные киллерные Т-клетки (NKT), лимфокинактивированные клетки-киллеры (LAK) или макрофаги.

В предпочтительных вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой «иммунные клетки с CAR», как определено в данном документе ниже.

Иммунные клетки с CAR

Обычные иммунные клетки могут быть генетически модифицированы таким образом, чтобы они экспрессировали CAR, как описано и указано в данном документе ниже. Модифицированные таким образом иммунные клетки описаны в данном документе как «иммунные клетки с CAR» и подходят для применения в видах клеточной терапии, как описано в данном документе

CAR могут экспрессироваться в ряде различных иммунных клеток. Подходящие иммунные клетки для экспрессии CAR включают Т-клетки, такие как цитотоксические Т-клетки и хелперные Т-клетки, а также натуральные клетки-киллеры (NK).

В предпочтительных случаях иммунная клетка с CAR представляет собой Т-клетку. В этих случаях Т-клетка, экспрессирующая CAR, в данном документе называется «CAR-Т-клеткой».

CAR

Используемый в данном документе термин «химерные антигенные рецепторы (CAR)» имеет свое обычное значение в данной области техники, в том числе текущий уровень техники в отношении CAR рассматривается, например, в: Hartmann, J., et al., EMBO Mol. Med., 2017, Vol. 9, Issue 9, pp. 1183–1197 // Brudno, JN. & Kochendorfer, JN., 2016, Blood, vol.127, no.26, pp.3321-3330 // Zhang and Xu, J.Hematology & Oncology, 2017, 10:1, DOI 10.1186/s13045-016-0379-6 // ссылках, цитируемых в ней.

Вкратце, все CAR состоят из внеклеточного связывающего домена, шарнирной области, трансмембранного домена и одного или более внутриклеточных сигнальных доменов. Одноцепочечные вариабельные фрагменты (scFv), полученные из неоантиген-реактивных антител, как правило, используются в качестве внеклеточных связывающих доменов. Все CAR несут домен Cd3-эпсилон цепи в качестве внутриклеточного сигнального домена.

Как и антитела, внеклеточный связывающий домен CAR способен распознавать специфичный антиген и связываться с ним. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Целевой антиген, как правило, имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемых определяющими комплементарность областями (CDR) на множестве CAR. Каждый CAR, который специфично связывается с другим эпитопом, имеет различную структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего CAR. CAR может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, то есть молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифично связывает антиген представляющей интерес мишени или ее части, (например, scFv), такие мишени включают, но не ограничиваются ими, раковые клетки.

Помимо Cd3-эпсилон цепи, CAR второго и третьего поколения также содержат один или более

костимулирующих доменов, таких как CD28 и/или 4-1BB. Эти костимулирующие домены улучшают пролиферацию, секрецию цитокинов, устойчивость к апоптозу и устойчивость клеток, экспрессирующих CAR, *in vivo*. CAR третьего поколения демонстрируют улучшенные эффекторные функции и устойчивость *in vivo* по сравнению с CAR второго поколения.

CAR четвертого поколения, так называемые TRUCK или «бронированные» CAR, сочетают экспрессию CAR второго поколения с факторами, усиливающими противоопухолевую активность, такими как цитокины, костимулирующие лиганды или ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс солидных опухолей (Chmielewski & Abken, 2015, Expert Opin Biol Ther 15, pp.1145 – 1154).

Существуют и другие разновидности CAR с улучшенными свойствами безопасности. К ним относятся так называемые умные Т-клетки, которые или снабжены суицидальным геном, или содержат синтетические регулирующие механизмы, которые находятся в стадии доклинических и клинических исследований (Zhang & Xu, там же).

Комбинирование с ингибиторами контрольных точек

В одном аспекте описанные в данном документе CD25-ADC вводят в комбинации с ингибитором контрольной точки.

CD25-ADC можно вводить до ингибитора контрольной точки, одновременно с ингибитором контрольной точки или после ингибитора контрольной точки.

Ингибитор контрольной точки может представлять собой, например, антагонист PD1, антагонист PD-L1, агонист GITR, агонист OX40 или антагонист CTLA-4.

Антагонисты PD1

Рецептор программируемой гибели 1 (PD1) представляет собой иммуноингибирующий рецептор, который как правило экспрессируется на активированных Т- и В-клетках. Было показано, что взаимодействие со своими лигандами ослабляет ответы Т-клеток и *in vitro*, и *in vivo*. Было показано, что блокада взаимодействия между PD1 и одним из его лигандов, PD-L1, повышает опухолеспецифичный CD8+ Т-клеточный иммунитет и, следовательно, может способствовать клиренсу опухолевых клеток иммунной системой.

PD1 (кодируемый геном *Pdcd1*) является членом суперсемейства иммуноглобулинов, связанным с CD28 и CTLA-4. Было показано, что PD1 негативно регулирует сигналинг антигенного рецептора при вовлечении его лигандов (PD-L1 и/или PD-L2). Была определена структура PD1 мыши, а также сокристаллическая структура PD1 мыши с PD-L1 человека.

(Zhang, X., et al., (2004) Immunity 20: 337-347; Lin, et al., (2008) Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 105: 301 I-6). PD1 и подобные члены семейства представляют собой трансмембранные гликопротеины типа I, содержащие домен вариабельного типа Ig (V-типа), ответственный за связывание лиганда, и цитоплазматический хвост, который отвечает за связывание сигнальных молекул. Цитоплазматический хвост PD1 содержит два тирозиновых сигнальных мотива, ITIM (иммунорецепторный тирозиновый

ингибирующий мотив) и ITSM (иммунорецепторный тирозиновый мотив переключения).

У людей экспрессия PD1 (на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах) и/или PD-L1 (на опухолевых клетках) была обнаружена в ряде биоптатов первичной опухоли, исследуемых при помощи иммуногистохимии. К таким тканям относятся злокачественные новообразования легкого, печени, яичников, шейки матки, кожи, толстой кишки, глиомы, мочевого пузыря, груди, почек, пищевода, желудка, плоских клеток полости рта, уротелиальных клеток и поджелудочной железы, а также опухоли головы и шеи (Brown, J. A., et al., (2003) J Immunol. 170: 1257-1266; Dong H., et al., (2002) Nat. Med. 8: 793-800; Wintterle, et al., (2003) Cancer Res. 63: 7462-7467; Strome, S. E., et al., (2003) Cancer Res. 63: 6501-6505; Thompson, R.H., et al., (2006) Cancer Res. 66: 3381-5; Thompson, et al., (2007) Clin. Cancer Res. 13: 1757-61; Nomi, T., et al., (2007) Clin. Cancer Res. 13: 2151-7). Более поразительно то, что экспрессия лиганда PD на опухолевых клетках коррелировала с плохим прогнозом для пациентов со злокачественным новообразованием при различных типах опухолей (обзор в Okazaki and Honjo, (2007) Int. Immunol. 19: 813-824).

На сегодняшний день многочисленные исследования показали, что взаимодействие PD1 с его лигандами (PD-L1 и PD-L2) приводит к ингибированию пролиферации лимфоцитов *in vitro* и *in vivo*. Блокада взаимодействия PD1 / PD-L1 может привести к усилению опухолеспецифичного Т-клеточного иммунитета и, следовательно, может быть полезной в клиренсе опухолевых клеток иммунной системой. Для решения этой проблемы был проведен ряд исследований. На мышинной модели агрессивного рака поджелудочной железы (Nomi, T., et al. (2007) Clin. Cancer Res. 13: 2151-2157) была продемонстрирована терапевтическая эффективность блокады PD1/PD-L1. Введение антитела, направленного или на PD1, или на PD-L1, значительно ингибировало рост опухоли. Блокада антителами эффективно стимулировала инфильтрацию опухолерезактивных CD8⁺ Т-клеток в опухоль, что приводило к усилению активности противоопухолевых эффекторов, включая ИФН-гамма, гранзим В и перфорин. Кроме того, авторы продемонстрировали, что блокада PD1 может эффективно комбинироваться с химиотерапией для получения синергетического эффекта. В другом исследовании с использованием модели плоскоклеточного рака у мышей блокада антителами к PD1 или PD-L1 значительно ингибировала рост опухоли (Tsushima, F., et al., (2006) Oral Oncol. 42: 268-274).

«Антагонист PD1» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая стимулирует иммунную реакцию посредством ингибирования сигналинга PD1.

Для изучения степени усиления, например, активности PD1, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%. Активация достигается, когда значение

активности относительно контрольного образца составляет около 110%, в общем случае по меньшей мере 120%, в более общем случае по меньшей мере 140%, в более общем случае по меньшей мере 160%, часто по меньшей мере 180%, чаще по меньшей мере в 2 раза выше, наиболее часто по меньшей мере в 2,5 раза выше, обычно по меньшей мере в 5 раз выше, чаще по меньшей мере в 10 раз выше, предпочтительно по меньшей мере в 20 раз выше, более предпочтительно по меньшей мере в 40 раз выше и наиболее предпочтительно более чем в 40 раз выше.

Комбинирование ADC, нацеленного на первый целевой белок (FTP) с ингибиторами PD1, является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны, ингибитор PD1 задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток. Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, FTP-отрицательные опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифичного механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели CD25(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухолевые клетки.

Результирующее высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов из клеток, которые уничтожены димером PBD, будет запускать иммунную систему, которая будет дополнительно усилена за счет использования ингибиторов белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), экспрессируемых на большей части инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) от многих различных типов опухолей. Блокада пути PD1 может усиливать противоопухолевые иммунные ответы против антигенов, высвобождаемых из опухолей, уничтоженных ADC, путем уменьшения количества и/или подавляющей активности внутриопухолевых регуляторных Т-клеток.

Основная функция PD1 заключается в ограничении активности Т-клеток во время противовоспалительного ответа на инфекцию и ограничении аутоиммунитета. Экспрессия PD1 индуцируется, когда Т-клетки становятся активными, и связывание одного из его собственных лигандов ингибирует киназы, участвующие в активации Т-клеток. Следовательно, в опухолевом окружении это может привести к серьезной иммунной резистентности, поскольку многие опухоли сильно инфильтрируются регуляторными Т-клетками, которые, вероятно, дополнительно подавляют эффекторные иммунные ответы. Этот механизм резистентности ослабляется при помощи применения ингибиторов PD1 в комбинации с ADC.

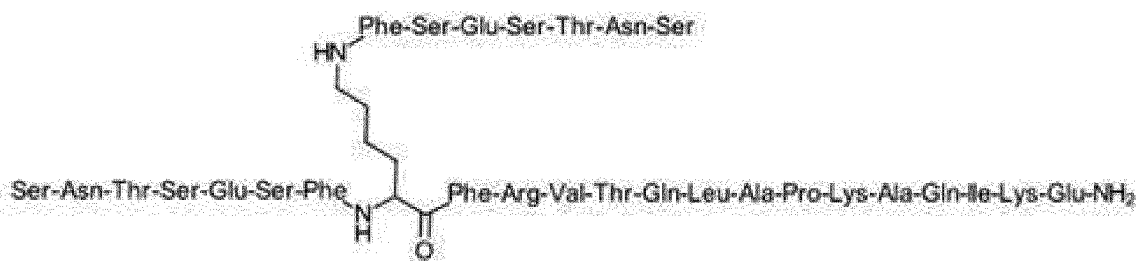
Антагонисты PD1, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают следующее:

- a) антагонист PD1, который ингибирует связывание PD1 с его партнерами по связыванию лиганда.
- b) антагонист PD1, который ингибирует связывание PD1 с PD-L1.
- c) антагонист PD1, который ингибирует связывание PD-1 с PDL2.
- d) антагонист PD1, который ингибирует связывание PD-1 как с PDL1, так и с PDL2.
- e) антагонист PD1 из частей (a) - (d), который представляет собой антитело.

Специфичные антагонисты PD1, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают:

- a) пембролизумаб (торговая марка Кейтруда)

- i. Номер CAS → 1374853-91-4
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
 - ii. Ссылка NCBI Pubchem → 254741536
(см. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
 - iii. Ссылка DrugBank → DB09037
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
 - iv. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → DPT0O3T46P
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- b) ниволумаб (торговая марка Опдиво)
- i. Номер CAS → 946414-94-4
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
 - ii. Ссылка DrugBank → DB09035
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
- c) MEDI0680 (ранее AMP-514)
- Как описано в WO2014/055648, WO2015/042246, WO2016/127052, WO2017/004016, WO2012/145493, US8609089, WO2016/007235, WO2016/011160; Int. J. Mol. Sci. 2016 Jul; 17(7): 1151, doi: 10.3390/ijms17071151; и Drug Discov Today, 2015 Sep;20(9):1127-34. doi: 10.1016/j.drudis.2015.07.003.
 - См. также клинические исследования NCT02271945 и NCT02013804 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- d) PDR001 (спартализумаб)
- i. Номер CAS → 1935694-88-4
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
 - ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → QOG25L6Z8Z
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- Как описано в WO2016/007235 и WO2016/011160
 - Код тезауруса NCI → C121625
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)
- e) Камрелизумаб [INCSHR-1210] (Incyte)
- i. Номер CAS → 1798286-48-2
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
 - ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 73096E137E
(см.



или



<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

f) AUNP12 (пептид) (Aurigene/PierreFabre)

- i. Описан в WO2011/161699 как SEQ ID NO: 49, также известное как «соединение 8», см. Пример 2 на странице 77 публикации A2 WO2011/161699.
- ii. Номер CAS → 1353563-85-5
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

g) Пидилизумаб (CT-01 1)

- i. Номер CAS → 1036730-42-3
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → B932PAQ1BQ
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

h) Цемпиплимаб (ранее REGN-2810, SAR-439684)

- i. Номер CAS → 1801342-60-8
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 6QVL057INT
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- Как описано в WO2016/007235
- Код тезауруса NCI → C121540
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

i) BGB-A317 (Тислелизумаб)

- i. Как описано в US 9834606 B2
- ii. См. клиническое исследование NCT03209973 (<https://clinicaltrials.gov/>)
- iii. Код тезауруса NCI C121775

(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

j) BGB-108

- См. WO2016/000619 и US8735553

k) AMP-224

см. клиническое исследование NCT02298946, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

В некоторых вариантах осуществления полипептид PD1 соответствует номеру доступа Genbank AAC51773, версия № AAC51773.1, дата обновления записи: 23 июня 2010 г., 09:24. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид PD1, соответствует номеру доступа Genbank U64863, версия № U64863.1, дата обновления записи: 23 июня 2010 г., 09:24. В некоторых вариантах осуществления полипептид PD1 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot Q15116.

Антагонисты PD-L1

«Антагонист PD-L1» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая стимулирует иммунную реакцию посредством ингибирования сигналинга PD-L1.

Для изучения степени усиления, например, активности PD-L1, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%. Активация достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет около 110%, в общем случае по меньшей мере 120%, в более общем случае по меньшей мере 140%, в более общем случае по меньшей мере 160%, часто по меньшей мере 180%, чаще по меньшей мере в 2 раза выше, наиболее часто по меньшей мере в 2,5 раза выше, обычно по меньшей мере в 5 раз выше, чаще по меньшей мере в 10 раз выше, предпочтительно по меньшей мере в 20 раз выше, более предпочтительно по меньшей мере в 40 раз выше и наиболее предпочтительно более чем в 40 раз выше.

Комбинирование ADC, нацеленного на лимфомы и лейкозы, положительные по первому целевому белку (FTP), с ингибиторами PD-L1, является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны, ингибитор PD-L1 задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток.

Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, отрицательные по мишени опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифичного механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели FTP(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухолевые клетки. Результирующее высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов из клеток, которые уничтожаются димером PBD, будет запускать иммунную систему, которая будет дополнительно усилена за счет использования ингибиторов лиганда белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1, также известного как B7-H1 или CD274).

Как правило, на поверхности опухолевых клеток из многих различных опухолей человека наблюдается повышенная экспрессия PD-L1. Воздействие на лиганд PD1, экспрессируемый на опухоли, позволит избежать иммунного ингибирования в микроокружении опухоли, и, следовательно, блокада пути PD1 с использованием ингибиторов PDL1 может усилить противоопухолевые иммунные ответы против антигенов, высвобождаемых из опухолей, уничтоженных ADC.

Комбинирование ADC, нацеленного на первый целевой белок (FTP) с ингибиторами PD1, является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны, ингибитор PD1 задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток. Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, FTP-отрицательные опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифичного механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели CD19(+) или CD22(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухолевые клетки.

Антагонисты PD-L1, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают антагонисты PD-L1, которые:

- (a) представляют собой PD-L1-связывающие антагонисты;
- (b) ингибируют связывание PD-L1 с PD1;
- (c) ингибируют связывание PD-L1 с B7-1;
- (d) ингибируют связывание PD-L1 как с PD1, так и с B7-1;
- (e) представляют собой антитела против PD-L1.

Специфичные антагонисты PD-L1, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают:

- a) атезолизумаб (MPDL3280A, торговая марка Тецентрик)
 - i. Номер CAS → 1380723-44-3
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
 - ii. Ссылка DrugBank → DB11595
(см. <https://www.drugbank.ca/>)
 - iii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 52CMI0WC3Y
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

b) BMS-936559/MDX-1105

- I. Номер CAS → 1422185-22-5
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- II. см. клиническое исследование NCT02028403, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- III. См. WO2007/005874 для последовательностей антител, в частности:
- i. Антитело, имеющее:
 - a. CDR1 VH = DYGFS
 - b. CDR2 VH = WITAYNGNTNYAQKLQG
 - c. CDR3 VH = DYFYGM DV
 - d. CDR1 VL = RASQSVSSYL V
 - e. CDR2 VL = DASNRAT
 - f. CDR3 VL =QQRSNWPRT
 - ii. Антитело, имеющее:
 - a. CDR1 VH = TYAIS
 - b. CDR2 VH = GIPIFGKAHYAQKFQG
 - c. CDR3 VH = KFHFVSGSPFGMDV
 - d. CDR1 VL = RASQSVSSYLA
 - e. CDR2 VL = DASNRAT
 - f. CDR3 VL =QQRSNWPT
 - iii. Антитело, имеющее:
 - a. CDR1 VH = SYDVH
 - b. CDR2 VH = WLHADTGITKFSQKFQG
 - c. CDR3 VH = ERIQLWFDY
 - d. CDR1 VL = RASQGISSWLA
 - e. CDR2 VL = AASSLQS
 - f. CDR3 VL =QQYNSYPYT

c) дурвалумаб/MEDI4736

- i. Номер CAS → 1428935-60-7
(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 28X28X9OKV
(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- iii. Последовательность VH
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK
YYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGT
LTVSS
- iv. Последовательность VL
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

d) Авелумаб / MSB0010718C

i. Номер CAS → 1537032-82-8

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → KXG2PJ551I

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

В некоторых вариантах осуществления полипептид PD-L1 соответствует номеру доступа Genbank AAF25807, версия № AAF25807.1, дата обновления записи: 10 марта 2010 г., 22:14. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид PD1, соответствует номеру доступа Genbank AF177937, версия № AF177937.1, дата обновления записи: 10 марта 2010 г., 22:14. В некоторых вариантах осуществления полипептид PD1 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot Q9NZQ7.

Агонисты GITR

Термин «глюкокортикоид-индуцированный рецептор ФНО» (сокращенно в данном документе обозначается как

«GITR»), также известный как член 18-го суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF18, CD357), TEASR и 312C2, в контексте данного документа относится к члену семейства рецепторов фактора некроза опухоли / фактора роста нервов. GITR представляет собой трансмембранный белок I типа из 241 аминокислоты, характеризующийся тремя цистеиновыми псевдоповторами во внеклеточном домене, и специфично защищает клетки от апоптоза, индуцированного T-клеточными рецепторами, хотя он не защищает их от других сигналов апоптоза, включая стимуляцию Fas, лечение дексаметазоном или УФ-облучение (Nocentini, G., et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6216-622).

Активация GITR повышает устойчивость к опухолям и вирусным инфекциям, участвует в аутоиммунных/воспалительных процессах и регулирует экстравазацию лейкоцитов (Nocentini выше; Cuzzocrea, et al. (2004) J Leukoc. Biol. 76:933-940; Shevach, et al. (2006) Nat. Rev. Immunol. 6:613-618; Cuzzocrea, et al. (2006) J Immunol. 177:631-641; и Cuzzocrea, et al. (2007) FASEB J 21:17-129). В мышиных моделях опухолей антитело-агонист к GITR, DTA-I, комбинируемое с антителом-антагонистом к CTLA-4, и продемонстрировало синергетические результаты в полной регрессии распространенных злокачественных опухолей у некоторых мышей из тестируемой группы (Ko, et al. (2005) J Exp. Med. 7:885-891).

Нуклеиновые и аминокислотные последовательности человеческого GITR (hGITR), для которых есть три сплайс-варианта, известны и могут быть найдены, например, по номерам доступа в GenBank gi: 40354198 [NM_005092.3], gi: 23238190 [NM_004195.3], gi: 23238193 [NM_148901.1] и gi: 23238196 [NM_148902.1].

«Агонист GITR» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая стимулирует иммунную реакцию посредством активации сигналинга GITR. Также рассматриваются растворимые белки GITR-L, GITR-связывающий партнер.

Для изучения степени усиления, например, активности GITR, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%. Активация достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет около 110%, в общем случае по меньшей мере 120%, в более общем случае по меньшей мере 140%, в более общем случае по меньшей мере 160%, часто по меньшей мере 180%, чаще по меньшей мере в 2 раза выше, наиболее часто по меньшей мере в 2,5 раза выше, обычно по меньшей мере в 5 раз выше, чаще по меньшей мере в 10 раз выше, предпочтительно по меньшей мере в 20 раз выше, более предпочтительно по меньшей мере в 40 раз выше и наиболее предпочтительно более чем в 40 раз выше.

Комбинирование ADC, нацеленного на лимфомы и лейкозы, положительные по первому целевому белку (FTP), с агонистами GITR является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны, агонист GITR задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток. Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, отрицательные по мишени опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифичного механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели FTP(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухоль. Результирующее высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов из клеток, которые уничтожены димером PBD, будет запускать иммунную систему, которая будет дополнительно усилена за счет использования агониста GITR.

GITR (глюкокортикоид-индуцированный TNFR-связанный белок) транзистентно экспрессируется на активированных Т-клетках и постоянно экспрессируется на высоких уровнях на регуляторных Т-клетках с дальнейшей индукцией после активации. Лигирование GITR через его лиганд GITRL стимулирует как пролиферацию, так и функцию как эффекторных, так и регуляторных CD4+ Т-клеток. Это способствует выживанию Т-клеток и дифференцировке в эффекторные клетки, устраняя при этом супрессию. Следовательно, будет полезно воздействовать на FTP(+) опухоль с помощью ADC, вызывая гибель несущих антиген клеток, в то время как агонист GITR индуцирует более сильный, продолжительный иммунный ответ.

Специфичные агонисты GITR, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают:

- а) MEDI1873, слитый белок, содержащий лиганд GITR, разработанный MedImmune
- См. WO2016/196792, US20160304607

- Код тезауруса NCI → C124651
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser>)
 - См. также клиническое исследование NCT023126110 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - См. Tigue NJ, Bamber L, Andrews J, et al. MEDI1873, a potent, stabilized hexameric agonist of human GITR with regulatory T-cell targeting potential. *Oncoimmunology*. 2017;6(3):e1280645. doi:10.1080/2162402X.2017.1280645.
- b) INCAGN1876 представляет собой антитело-агонист, нацеленное на глюкокортикоид-индуцированный TNFR-связанный белок или GITR. Обнаружен во время сотрудничества с Ludwig Cancer Research. INCAGN1876 разрабатывается совместно с
- См. клинические исследования NCT02583165 и NCT03277352 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- c) TRX518, гуманизированное агилизированное (Fc-заблокированное) мкАт IgG1 против GITR с иммуномодулирующей активностью, разработанное Leap Therapeutics
- o См. WO2006/105021 для последовательностей 58, 60-63; и EP2175884 для последовательностей 1-7:
 - VL, содержащая последовательность (CDR подчеркнута):
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQNVGTNVAWYQQKPGQAPRLLIYSAS
YRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLSQSEDF
VYYCQQYNTDPLTFGGGKVEIK
 - VH, содержащая последовательность (CDR подчеркнута):
QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQPPGKALEWLAH
IWWDDDKYYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARTRR
YFPFAYWGQGLTVTS
QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQPPGKALEWLAH
IWWDDDKYYQPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARTRR
YFPFAYWGQGLTVTS
 - o См. клинические исследования NCT01239134 и NCT02628574 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - o Код тезауруса NCI → C95023
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser>)
- d) GWN323, агонистическое моноклональное антитело против GITR, которое активирует GITR, обнаруженные на нескольких типах Т-клеток. GWN323 разработан Novartis
- См. WO2016/196792
 - Код тезауруса NCI → C128028
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser>)
 - См. клиническое исследование NCT02740270 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- e) MK-1248, гуманизированное агонистическое моноклональное антитело (мкАт) IgG4 человека против глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (GITR), со значительно сниженной эффекторной функцией

- См. клиническое исследование NCT02553499 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - МК-1248 имеет ту же CDR, что и МК4166 (см. Sukumar et al., Cancer Res. 2017)
- f) МК-4166, гуманизированное агонистическое моноклональное антитело (мкАт) IgG1 человека против глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (GITR), с потенциальной иммуномодулирующей активностью (см. Sukumar et al., Cancer Res. 2017).
- См. клиническое исследование NCT02132754 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - См. Sukumar, et al., (2017), Cancer Research. 77. canres.1439.2016. 10.1158/0008-5472.CAN-16-1439.
 - Код тезауруса NCI C116065
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)
- g) BMS-986156, агонистическое моноклональное антитело против человеческого глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (GITR; член 18-го суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; TNFRSF18; CD357)
- См. клиническое исследование NCT02598960 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
 - Код тезауруса NCI C132267
(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

Последовательности антител-агонистов против GITR представлены в WO2011/028683 и WO2006/105021.

В некоторых вариантах осуществления полипептид GITR соответствует номеру доступа Genbank AAD22635, версия № AAD22635.1, дата обновления записи: 10 марта 2010 г., 21:42. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид GITR, соответствует номеру доступа Genbank AF125304, версия № AF125304.1, дата обновления записи: 10 марта 2010 г., 21:42. В некоторых вариантах осуществления полипептид GITR соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot Q9Y5U5.

Агонисты OX40

OX40 (CD134; TNFRSF4) является членом суперсемейства TNFR и экспрессируется CD4 и CD8 Т-клетками во время антигенспецифичного праймирования. Экспрессия OX40 в значительной степени транзистентна после перекрестного связывания TCR/CD3 и из-за наличия воспалительных цитокинов. В отсутствие активирующих сигналов относительно небольшое количество субпопуляций зрелых Т-клеток экспрессируют OX40 на биологически значимых уровнях. Для генерации оптимальных «киллерных» CD8 Т-клеточных ответов требуется активация Т-клеточного рецептора плюс костимуляция, которая может быть обеспечена путем сшивания OX40 с использованием агониста OX40. Этот активирующий механизм увеличивает дифференцировку Т-клеток и цитолитическую функцию, что приводит к усилению противоопухолевого иммунитета. Следовательно, будет полезно воздействовать на FTP(+) опухоль с помощью ADC, вызывая гибель несущих антиген клеток, в то время как агонист OX40 индуцирует более

сильный, продолжительный иммунный ответ.

Агонист OX40 может быть выбран из группы, состоящей из агонистического антитела OX40, фрагмента агониста OX40L, олигомерного рецептора OX40 и иммуноадгезина OX40. В некоторых вариантах осуществления OX40-связывающий агонист представляет собой тримерный белок OX40L-Fc.

В некоторых вариантах осуществления OX40-связывающий агонист представляет собой фрагмент агониста OX40L, содержащий один или более внеклеточных доменов OX40L. В некоторых вариантах осуществления OX40-связывающий агонист представляет собой антитело-агонист к OX40, которое связывает OX40 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 истощает клетки, которые экспрессируют OX40 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 истощает клетки, которые экспрессируют OX40 человека *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой эффекторные CD4⁺ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой регуляторные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления истощение происходит посредством АЗКЦ и/или фагоцитоза. В некоторых вариантах осуществления истощение происходит посредством АЗКЦ. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 связывает OX40 человека с аффинностью менее или равной около 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 увеличивает пролиферацию эффекторных CD4⁺ Т-клеток

и/или увеличение продукции цитокинов эффекторными CD4⁺ Т-клетками по сравнению с пролиферацией и/или продуцированием цитокинов до лечения антителом-агонистом к OX40 человека. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой гамма-интерферон. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 увеличивает пролиферацию Т-клеток памяти и/или увеличивает продукцию цитокинов клеткой памяти. В некоторых вариантах осуществления цитокин представляет собой гамма-интерферон. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 ингибирует функцию Трег. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 ингибирует Трег супрессию функции эффекторных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления функция эффекторных Т-клеток представляет собой пролиферацию эффекторных Т-клеток и/или продукцию цитокинов. В некоторых вариантах осуществления эффекторная Т-клетка представляет собой эффекторную CD4⁺ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления антитело-агонист к OX40 увеличивает передачу сигнала OX40 в целевой клетке, которая экспрессирует OX40. В некоторых вариантах осуществления трансдукция сигнала OX40 обнаруживается путем мониторинга нисходящего сигналинга NFκB.

«Агонист OX40» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая стимулирует иммунную реакцию посредством инактивации сигналинга OX40.

Для изучения степени усиления, например, активности OX40, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или

менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%. Активация достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет около 110%, в общем случае по меньшей мере 120%, в более общем случае по меньшей мере 140%, в более общем случае по меньшей мере 160%, часто по меньшей мере 180%, чаще по меньшей мере в 2 раза выше, наиболее часто по меньшей мере в 2,5 раза выше, обычно по меньшей мере в 5 раз выше, чаще по меньшей мере в 10 раз выше, предпочтительно по меньшей мере в 20 раз выше, более предпочтительно по меньшей мере в 40 раз выше и наиболее предпочтительно более чем в 40 раз выше.

Комбинирование ADC, нацеленного на лимфомы и лейкозы, положительные по первому целевому белку (FTP), с агонистами OX40, является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны, агонист OX40 задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток. Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, отрицательные по мишени опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифического механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели FTP(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухоль. Результирующее высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов из клеток, которые уничтожены димером PBD, будет запускать иммунную систему, которая будет дополнительно усилена за счет использования агониста OX40.

Специфичные агонисты OX40, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают:

а) MEDI0562 (также известный как Таволиксизумаб, Таволимаб)

i. Номер CAS → 1635395-25-3

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 4LU9B48U4D

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

- См. клиническое исследование NCT02318394 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- Как описано в WO2015/095423, WO2015/153514, WO2016/073380 и WO2016/081384

- Код тезауруса NCI → C120041

(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

- Последовательность тяжелой цепи:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAVYGGSFSSGYWNWIRKHPGKGLEIYIGYISYNGITYHNPSL
KSRITINRDTSKNQYSLQLNSVTPEDTAVYYCARYKYDYDGGHAMDYWGQGLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG

FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPG

- Последовательность легкой цепи:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSKLHSGVPSRFSG
SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGSALPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFN R GEC

b) MEDI6383 (Эфизонеримод альфа)

- i. Номер CAS → 1635395-27-5

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 1MH7C2X8KE

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

- См. клиническое исследование NCT02221960 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- Как описано в WO2015/095423, WO2016/081384, и WO2016/189124

- Код тезауруса NCI → C118282

(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

- Аминокислотная последовательность (SEQ ID NO 17 из WO2016/189124):

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKDQDKIEALSSKVQQLERSIGL
KDLAMADLEQKVLEMEASTQVSHRYPRIQSIKVFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNVII
NCDGFYLI SLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLVNVTDDN
TSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL

c) MOXR0916 (также известное как RG7888, Погализумаб), гуманизированное моноклональное антитело против OX40

- i. Номер CAS → 1638935-72-4

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → C78148TF1D

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

- iii. Код тезауруса NCI → C121376

(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

d) OX40mAb24 (9B12)

- i. OX40mAb24 представляет собой гуманизированную версию 9B12. 9B12 представляет

собой мышиное IgG1, мкАт против OX40, направленное против внеклеточного домена OX40 человека (CD134) (Weinberg, A.D., et al. J. Immunother 29, 575-585 (2006)).

- ii. См. WO2016/057667 SEQ ID NO: 59 для последовательности VH OX40mAb24, № 29 для последовательности VL (№ 32 является альтернативным VL):

Последовательность VH

QVQLQESGPGGLVKPSQTLSTCAVYGGSFSSGYWNWIRKHPGKGLEYIGYISYNGITYHN
PSLSRITINRDTSKNQYSLQLNSVTPEDTAVYYCARYKYDYDGGHAMDYWGQGLTVT
VSS

Последовательность VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSKLHSGVPSR
FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGSALPWTFGQGTKVEIK

e) INCAGN1949

- i. См. Gonzalez et al. 2016, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-3204
- ii. См. клиническое исследование NCT02923349 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- iii. Последовательности антител описаны в WO2016/179517 A1:

- i. В частности, антитело, содержащее последовательности:

CDR1 VH → GSAMH

CDR2 VH → RIRSKANSYATAYAASVKG

CDR3 VH → GIYDSSGYDY

CDR1 VL → RSSQSLLSHNGYNYLD

CDR2 VL → LGSNRAS

CDR3 VL → MQALQTPLT

- ii. Например, антитело, содержащее последовательности:

VH →

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSGSAMHWVRQASGKGLEW
VGRIRSKANSYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV
YYCTSGIYDSSGYDYWGQGLTVTVSS

VL

→

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQ
LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQT
PLTFGGGTKVEIK

- g) GSK3174998, гуманизированное агонистическое моноклональное антитело против OX40 IgG1 (мкАт)

- См. клиническое исследование NCT02528357 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- h) PF-04518600 (PF-8600) представляет собой экспериментальное полностью человеческое моноклональное антитело (мкАт), нацеленное на белок OX40.

- См. патент [WO 2017/130076 A1](https://patents.google.com/patent/WO2017130076A1)

- См. клиническое исследование NCT02315066 на <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>- код

тезауруса NCI → C121927

(см. <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40 соответствует номеру доступа Genbank CAA53576, версия № CAA53576.1, дата обновления записи: 2 февраля 2011 г., 10:10. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид OX40, соответствует номеру доступа Genbank X75962, версия № X75962.1, дата обновления записи: 2 февраля 2011 г., 10:10. В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P43489.

Антагонист CTLA

CTLA4 (CD152) экспрессируется на активированных Т-клетках и служит ко-ингибитором для поддержания Т-клеточных ответов после опосредованной CD28 активации Т-клеток. Считается, что CTLA4 регулирует амплитуду ранней активации наивных Т-клеток и Т-клеток памяти после вовлечения TCR и является частью главного пути ингибирования, который влияет как на противоопухолевый иммунитет, так и на аутоиммунитет. CTLA4 экспрессируется исключительно на Т-клетках, а экспрессия его лигандов CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) в значительной степени ограничена антигенпрезентирующими клетками, Т-клетками и другими иммуно-опосредующими клетками. Сообщалось, что антагонистические антитела против CTLA4, которые блокируют сигнальный путь CTLA4, усиливают активацию Т-клеток. Одно из таких антител, ипилимумаб, было одобрено FDA в 2011 году для лечения метастатической меланомы. Другое антитело против CTLA4, тремелиумаб, тестировали в исследованиях фазы III для лечения распространенной меланомы, но в то время не привело к значительному увеличению общей выживаемости пациентов по сравнению со стандартом лечения (темозоломид или дакарбазин).

«Агонист CTLA4» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая стимулирует иммунную реакцию посредством ингибирования сигналинга CTLA4.

Для изучения степени усиления, например, активности CTLA4, образцы или пробы, содержащие, например, указанный белок, ген, клетку или организм, обрабатывают потенциальным активирующим или ингибирующим агентом и сравнивают с контрольными образцами, обработанными неактивной контрольной молекулой. Контрольным образцам присваивается значение относительной активности 100%. Ингибирование достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет 90% или менее, типично 85% или менее, более типично 80% или менее, наиболее типично 75% или менее, в общем случае 70% или менее, в более общем случае 65% или менее, в наиболее общем случае 60% или менее, как правило, 55% или менее, обычно 50% или менее, чаще 45% или менее, наиболее часто 40% или менее, предпочтительно 35% или менее, более предпочтительно 30% или менее, еще более предпочтительно 25% или менее и наиболее предпочтительно менее чем 20%. Активация достигается, когда значение активности относительно контрольного образца составляет около 110%, в общем случае по меньшей мере 120%, в более общем случае по меньшей мере 140%, в более общем случае по меньшей мере 160%, часто по меньшей мере 180%, чаще по меньшей мере в 2 раза выше, наиболее часто по меньшей мере в 2,5 раза выше, обычно по меньшей мере в 5 раз выше, чаще по меньшей мере в 10 раз выше, предпочтительно по меньшей мере в 20 раз выше, более предпочтительно по меньшей мере в 40 раз выше и наиболее предпочтительно

более чем в 40 раз выше.

Комбинирование ADC, нацеленного на лимфомы и лейкозы, положительные по первому целевому белку (FTP), с ингибиторами CTLA4, является преимуществом, потому что, с одной стороны, ADC будет напрямую уничтожать FTP-положительные опухолевые клетки, в то время как, с другой стороны ингибитор CTLA4 задействует собственную иммунную систему пациента для элиминации раковых клеток. Рядом с FTP(+) опухолевыми клетками, отрицательные по мишени опухолевые клетки в непосредственной близости от FTP(+) опухолевых клеток потенциально будут уничтожены при помощи неспецифичного механизма димера PBD, высвобождаемого после гибели FTP(+) клеток. Следовательно, ADC будет напрямую уничтожать опухоль. Результирующее высвобождение ассоциированных с опухолью антигенов из клеток, уничтоженных димером PBD, будет запускать иммунную систему, которая будет дополнительно усилена за счет использования ингибиторов CTLA4, экспрессируемых на значительной части инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) из многих различных типов опухолей.

Основная функция CTLA4 (CD152) заключается в регуляции амплитуды ранних стадий активации Т-клеток, и вследствие чего он противодействует активности костимулирующего Т-клеточного рецептора, CD28, в микроокружении опухоли. Таким образом, блокада пути CTLA4 может усиливать активность эффекторных CD4+ Т-лимфоцитов, в то же время подавляя иммуносупрессию, зависящую от регуляторных Т-клеток. Следовательно, будет полезно воздействовать на FTP(+) опухоль с помощью ADC, вызывая гибель несущих антиген клеток, в то время как блокада CTLA4 индуцирует более сильный, продолжительный иммунный ответ.

Специфичные антагонисты CTLA4, подходящие для применения в качестве вторичных агентов в данном описании, включают:

а) ипилимумаб

- i. Номер CAS → 477202-00-9

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → 6T8C155666

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

б) Трелелиумаб

- i. Номер CAS → 745013-59-6

(см. <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

- ii. Уникальный идентификатор ингредиента (UNII) → QEN1X95CIX

(см. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

- iii. Последовательность VH

GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH [SEQ ID NO.

1]

iv. Последовательность VL

PSSLSASVGDRTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKV [SEQ ID NO. 2]

В некоторых вариантах осуществления полипептид CTLA соответствует номеру доступа Genbank AAL07473, версия № AAL07473.1, дата обновления записи: 11 марта 2010 г., 01:28 . В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид CTLA4, соответствует номеру доступа Genbank AF414120, версия № AF414120.1, дата обновления записи: 11 марта 2010 г., 01:28 . В некоторых вариантах осуществления полипептид OX40 соответствует номеру доступа Uniprot/Swiss-Prot P16410.

Комбинирование с лучевой терапией

Описанные в данном документе виды терапии включают те, которые индуцируют или усиливают иммунный ответ субъекта, например, нацеливая на иммунорегуляторные клетки, такие как регуляторные Т-клетки, с помощью CD25-ADC. Нацеливание на иммунные регуляторные клетки таким образом позволяет снизить негативную регуляцию иммунных ответов субъекта на существующий или вновь презентируемый антиген.

Таким образом, описанные в данном документе виды терапии можно выгодно комбинировать с другими видами терапии, которые индуцируют или усиливают иммунный ответ субъекта. В этом контексте доклинические и клинические данные демонстрируют, что комбинирование введения CD25-ADC с лучевой терапией приведет к значительному улучшению клинических показателей.

Преимущество проистекает из потенциала лучевой терапии превращать иммунологически «холодные» опухоли в «горячие» с помощью комбинации различных механизмов, включая: (а) повышение иммуногенности опухоли за счет повышения экспрессии антигена, процессинга антигена, молекул главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих сигналов; (b) преодоление иммуносупрессивного микроокружения опухоли путем сдвига цитокинового баланса в сторону иммуностимуляции (например, путем увеличения продукции иммуностимулирующих цитокинов); (с) рекрутирование антигенпрезентирующих и иммунных эффекторных клеток в микроокружение опухоли (см. Ko et al., Ther Adv Med Oncol 2018, Vol. 10: 1–11, DOI: 10.1177/1758834018768240). Эффект этого иммунологического преобразования опухолей затем усиливается за счет истощения иммунорегуляторных клеток в результате введения CD25-ADC. В соответствии с этим рецидив и повторный рост опухолей после лучевой терапии и блокады PD1 связаны с репопуляцией Трег в микроокружении опухоли (Oweida et al., Clin Cancer Res July 24 2018 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1038).

Соответственно, в одном аспекте описанные в данном документе CD25-ADC вводятся в комбинации с лучевой терапией.

В контексте данного документа термины «лучевая терапия» или «радиотерапия» могут относиться к

применению в медицинских целях ионизирующего излучения как части лечения рака для контроля или уничтожения злокачественных клеток. Радиотерапия может использоваться для радикального, адъювантного или паллиативного лечения. Подходящие типы радиотерапии включают обычную дистанционную лучевую терапию, стереотаксическую лучевую терапию (например, Axesse, Cyberknife, Gamma Knife, Novalis, Primatom, Synergy, X-Knife, TomoTherapy или Trilogy), лучевую терапию с модулированной интенсивностью, адронотерапию (например, протонную терапию), брахитерапию, доставку радиоизотопов, интраоперационную лучевую терапию, Оже-терапию, ротационную терапию с модуляцией объема излучения (VMAT), виртуальное моделирование, конформную лучевую терапию с 3-мерным планированием и лучевую терапию с модулированной интенсивностью.

В одном варианте осуществления в лучевой терапии используется высокоэнергетическое излучение для уменьшения опухолей и уничтожения раковых клеток. Излучение может быть, например, рентгеновским, гамма-излучением или заряженными частицами. Способы уничтожения клеток с помощью излучения включают повреждение ДНК или напрямую, или путем создания свободных радикалов внутри клеток, которые, в свою очередь, повреждают ДНК.

Излучение может доставляться аппаратом вне тела (наружная дистанционная лучевая терапия) или может исходить от радиоактивного материала, помещенного в тело рядом с раковыми клетками (внутренняя лучевая терапия, также называемая брахитерапией). В одном примере системной лучевой терапии используются радиоактивные вещества, такие как радиоактивный йод, которые перемещаются в крови для уничтожения раковых клеток.

Предпочтительно радиотерапию проводят в режиме, разработанном для минимизации любых иммуносупрессивных эффектов излучения. Например, доклинические данные указывают на то, что высокие дозы облучения, превышающие 12–18 Гр, приводят к ослаблению иммуногенности опухоли (Vanpouille-Box C., et al., Nat Commun 2017; 8: 15618). Кроме того, известно, что циркулирующие лимфоциты особенно радиочувствительны (см. Yovino S., et al., Cancer Invest 2013; 31: 140–144); это указывает на то, что режимы радиотерапии, направленные на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа, должны быть направлены на минимизацию как (1) объем сосудистой сети, экспонируемой при каждом лечении, так и (2) количество воздействий в режиме лечения.

Дозы излучения можно фракционировать и вводить последовательно; например, в последовательные дни, пока не будет доставлена общая желаемая доза облучения.

CD25-ADC можно вводить до лучевой терапии, одновременно с лучевой терапией или после лучевой терапии. Предпочтительно CD25-ADC вводят после лучевой терапии, например, в те же сутки или через сутки после завершения лучевой терапии.

Лечение заболеваний

Описанные в данном документе виды терапии включают те, которые индуцируют или усиливают иммунный ответ у субъекта. В частности, в определенных аспектах виды терапии включают лечение заболевания путем индукции или усиления иммунного ответа субъекта против антигена, связанного с заболеванием.

В некоторых аспектах виды терапии, описанные в данном документе, усиливают или индуцируют иммунный ответ путем воздействия на иммунорегуляторные клетки антителом, конъюгированным, то есть ковалентно присоединенным линкером, к лекарственному компоненту PBD, то есть токсину. Когда лекарственное средство не конъюгировано с антителом, лекарственное средство PBD оказывает цитотоксическое действие. Таким образом, биологическая активность лекарственного компонента PBD модулируется конъюгацией с антителом. Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) согласно описанию селективно доставляют эффективную дозу цитотоксического агента в целевую ткань, за счет чего может быть достигнута более высокая селективность, т.е. более низкая эффективная доза. Нацеливание на иммунные регуляторные клетки таким образом позволяет снизить негативную регуляцию иммунных ответов субъекта на существующий или вновь презентируемый антиген.

Описанные в данном документе способы можно использовать в комбинации с другими агентами, стимулирующими иммунный ответ, для дальнейшего усиления и/или индукции иммунного ответа. Ожидается, что этот подход будет полезен, например, в условиях сильной иммуносупрессии, которые невозможно преодолеть с помощью одного иммуностимулирующего агента/способа.

Например, такие молекулы, как привлекающие Т-клетки CD3/DAA-биспецифичные активаторы (BiTE), действуют, чтобы направлять активность цитотоксических Т-клеток в отношении уничтожении клеток против целевых клеток, несущих DAA. Таким образом, BiTE стимулируют иммунную реакцию против клеток, несущих DAA (см. Zimmerman et al., International Immunology, Volume 27, Issue 1, January 2015, страницы 31–37). Хорошо известным примером BiTE является блинатумомаб - CD3 / CD19 BiTE, используемый для лечения CD19-положительных В-клеточных злокачественных новообразований, таких как ХЛЛ и ОЛЛ (см. Robinson et al. Blood 2018: blood-2018-02-830992).

Однако иммунная реакция, стимулированная BiTE, все еще может подавляться, например: (1) высокими уровнями иммуносупрессивных клеток (см. Ellerman, Methods, Volume 154, 1 февраля 2019 г., страницы 102–117) и/или (2) активация иммунорегуляторных клеток самим BiTE (см. Koristka et al. 2015, Oncoimmunology. 2015 Mar; 4 (3): e994441). Соответственно, способы снижения иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток, описанные в данном документе, можно успешно комбинировать, например, с BiTE для дальнейшего усиления иммунного ответа против целевых клеток, несущих DAA. Такая комбинация будет особенно полезна для популяций пациентов, где эффективность первого иммуностимулирующего агента / способа (например, BiTE) ингибируется или снижается за счет иммуносупрессивной активности популяции CD25-положительных иммунорегуляторных клеток, таких как Трег.

В некоторых аспектах лечения, описанные в данном документе, усиливают или индуцируют иммунный ответ путем прямого уничтожения целевых клеток посредством связывания цитотоксического ADC с целевыми клетками и/или, посредством эффекта «свидетеля», непрямого уничтожения целевых клеток в непосредственной близости от клеток, которые непосредственно связаны цитотоксическим ADC (см., например, WO/2016/083468). Уничтожение целевых клеток вызывает высвобождение целевых антигенов, «чужих сигналов» и/или «сигналов опасности» во внеклеточную среду, где они могут взаимодействовать с

иммунной системой субъекта и дополнительно стимулировать ее (см., например, Virgil EJC Schijns & Ed. C Lavelle (2011) Expert Review of Vaccines, 10:4, 539-550).

Таким образом, в одном аспекте данное описание обеспечивает способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта, причем способ включает стадию введения CD25-ADC субъекту. Индукция или усиление иммунного ответа может происходить из-за снижения иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток, как определено в данном документе.

В одном аспекте данное описание обеспечивает способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту.

В некоторых аспектах CD25-ADC вводят в комбинации с ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA). Это может быть сделано с целью индукции или усиления иммунного ответа против DAA и, таким образом, лечения заболевания, связанного с совместно вводимым DAA. DAA может представлять собой белок, полипептид, пептид, пептидный миметик, нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, полипептид, пептид, пептидный миметик, сахар, олигосахарид, липид, фосфолипид, липосахарид или липопrotein. Как правило, DAA представляет собой антиген клеточной поверхности, что означает, что в нормальном патогенном контексте он обнаруживается на поверхности клетки или патогена, так что он доступен для клеток и молекул иммунной системы субъекта.

В дополнительном аспекте также предложен CD25-ADC, как описано в данном документе, для использования в индукции или усилении иммунного ответа у субъекта или для использования в лечении или профилактике заболевания у субъекта, при этом заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA). Другой аспект данного описания обеспечивает использование CD25-ADC, как описано в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для индукции или усиления иммунного ответа у субъекта или для лечения или профилактики заболевания у субъекта, при этом заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

Специалист в данной области техники легко сможет определить, лечит ли кандидатная терапия конкретное заболевание, характеризующееся ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA). Например, ниже описаны анализы, которые удобно использовать для оценки активности конкретного соединения.

Описанные в данном документе виды терапии могут применяться для лечения пролиферативного заболевания. Термин «пролиферативное заболевание» относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro* или *in vivo*.

Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничиваются ими, доброкачественную, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, но не ограничиваясь ими, новообразования и опухоли (например, гистiocитому, глиому, астроцитому, остеому), злокачественные новообразования (например, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта,

рак кишечника, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак печени, рак почек, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак мозга, саркому, остеосаркому, саркому Капоши, меланому), лимфомы, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные заболевания (например, соединительной ткани) и атеросклероз. Представляющие интерес злокачественные новообразования включают, но не ограничиваются ими, лейкозы и злокачественные новообразования яичников.

Любой тип клеток может быть излечим, включая, но не ограничиваясь этим, клетки легкого, желудочно-кишечного тракта (включая, например, клетки кишечника, толстой кишки), молочной железы (относящиеся к молочной железе), яичников, простаты, печени (гепатоциты), почки (клетки почечного эпителия), мочевого пузыря, поджелудочной железы, мозга, и кожи.

Представляющие интерес пролиферативные заболевания включают лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфатическую лимфому (ХЛЛ), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL); и лейкозы, такие как волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариант волосатоклеточного лейкоза (вариант ВКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph- ОЛЛ) [Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8–12].

Особый интерес представляют пролиферативные заболевания, связанные с повышенным количеством регуляторных иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. К ним относятся хроническая лимфатическая лимфома (ХЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) и В-клеточная неходжкинская лимфома, такая как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [Niedzwiecki et al., J.Immun.R., Vol.2018, Article ID 1292404].

Классическая лимфома Ходжкина включает подтипы с нодулярным склерозом, с лимфоидным преобладанием, с истощением лимфоидной ткани и смешанно-клеточный подтип. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В определенных аспектах пациенты, прошедшие тестирование в соответствии с описанными в данном документе способами, имеют лимфому Ходжкина подтипа с нодулярным склерозом и смешанно-клеточного подтипа.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Трег.

Целевое новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Трег; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Трег; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак груди (включая тройной негативный рак груди), колоректальный рак, рак желудка и пищевода, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря и рак головы и шеи.

Солидная опухоль может быть опухолью с низким уровнем инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки.

Менее предпочтительно солидная опухоль может быть опухолью, которая не связана или не инфильтрирована CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Трег.

В некоторых вариантах осуществления статус опухоли с высокой/низкой/ отсутствием инфильтрации Т-клеток определяется путем измерения соотношения регуляторные Т-клетки / Т-эффекторы с использованием, например FACS-анализа Т-клеток в образце. В некоторых вариантах осуществления уровень инфильтрации Т-клеток определяется как «высокий», если соотношение Т-регуляторные клетки / Т-эффекторы равно по меньшей мере 20. В некоторых вариантах осуществления уровень инфильтрации Т-клеток определяется как «низкий», если соотношение Т-регуляторные клетки / Т-эффекторы равно меньше 20.

Новообразование или неопластические клетки могут быть полностью или частично сформированной опухолью. «Сформированная опухоль», как описано в данном документе, может представлять собой, например, опухоль, такую как солидную опухоль, диагностированную или идентифицированную у наивного субъекта.

В некоторых случаях наивный субъект является субъектом, которого еще не лечили для снижения иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток, как определено в данном документе; например, получавшим лечение антителом против CD25 или CD25-ADC. В некоторых случаях наивный субъект является субъектом, который еще не лечился ADCx25, как определено в данном документе.

Новообразование или неопластические клетки могут представлять циркулирующую опухоль или циркулирующие опухолевые клетки (CTC; Gupta et al. 2006, Cell. 127 (4): 679–95; Rack et al., 2014. Journal of

the National Cancer Institute. 106 (5)). CTC могут быть метастатическими клетками или содержать их (т.е. CTC, способные образовывать метастатические опухоли у субъекта).

Предполагается, что виды терапии согласно данному описанию можно использовать для лечения различных пролиферативных заболеваний. Иллюстративные патологические состояния или гиперпролиферативные заболевания включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные новообразования. Другие включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипоталамические, железистые, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцельные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоиммунные заболевания и болезнь трансплантат против хозяина (GVHD).

Как правило, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как злокачественное новообразование. Примеры злокачественного новообразования, подлежащего лечению в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры таких злокачественных новообразований включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или рак матки, рак слюнной железы, рак почки, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, карциному печени, рак анального канала, рак полового члена, а также рак головы и шеи.

Предполагается, что виды терапии согласно данному описанию можно использовать для лечения любого пролиферативного заболевания, которое характеризуется ассоциированным с опухолью антигеном (ТАА). Как правило, ТАА представляет собой антиген, который или: (1) экспрессируется только на неопластических клетках, или (2) экспрессируется на более высоких уровнях неопластическими клетками по сравнению с неопластическими (т.е. нормальными клетками). Часто ТАА представляет собой антиген, присутствующий на поверхности неопластической клетки.

Опухолеассоциированные антигены

В некоторых аспектах ТАА выбран из группы, состоящей из:

(1) BMPR1B (рецептор типа IB костного морфогенетического белка)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001203

Версия Genbank № NM_001203.2 GI:169790809

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:06

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001194

Версия Genbank № NP_001194.1 GI:4502431

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:06

Перекрестные ссылки

ten Dijke, P., *et al Science* 264 (5155): 101-104 (1994), *Oncogene* 14 10 (11):1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (пункт 2); WO2003/042661 (пункт 12); US2003/134790-A1 (страницы 38-39); WO2002/102235 (пункт 13; страница 296); WO2003/055443 (страницы 91-92); WO2002/99122 (пример 2; страницы 528-530); WO2003/029421 (пункт 6); WO2003/024392 (пункт 2; Фиг. 112); WO2002/98358 (пункт 1; страница 183); WO2002/54940 (страницы 100-101); WO2002/59377 (страницы 349-350); WO2002/30268 (пункт 27; страница 376); 15 WO2001/48204 (пример; Фиг. 4); NP_001194, рецептор типа IB костного морфогенетического белка /pid=NP_001194.1.; MIM:603248; AY065994

(2) E16(LAT1, SLC7A5)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_003486

Версия Genbank № NM_003486.5 GI:71979931

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 12:06

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_003477

Версия Genbank № NP_003477.4 GI:71979932

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 12:06

Перекрестные ссылки

Biochem. Biophys. Res.

Commun. 255 (2), 283-288 (1999), *Nature* 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., *et al* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273); WO2004/048938 (пример 2); WO2004/032842 (пример IV); WO2003/042661 (пункт 12); WO2003/016475 (пункт 1); WO2002/78524 (пример 2); WO2002/99074 (пункт 19; страницы 127-129); WO2002/86443 (пункт 27; страницы 222, 393); WO2003/003906 (пункт 10; страница 293); WO2002/64798 (пункт 33; страницы 93-95); WO2000/14228 (пункт 5; страницы 133-136); US2003/224454 (Фиг. 3); 25 WO2003/025138 (пункт 12; страница 150); NP_003477, семейство переносчиков растворенных веществ 7 (переносчик катионных аминокислот, у+система), член 5 /pid=NP_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182;; NM_015923.

(3) STEAP1 (эпителиальный антиген предстательной железы с шестью трансмембранными доменами)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_012449

Версия Genbank № NM_012449.2 GI:22027487

Дата обновления записи Genbank: 9 сентября 2012 г., 14:57

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_036581

Версия Genbank № NP_036581.1 GI:9558759

Дата обновления записи Genbank: 9 сентября 2012 г., 14:57

Перекрестные ссылки

Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) *Proc. Natl.*

Acad. Sci. U.S.A. 96 (25):14523-14528); WO2004/065577 (пункт 6); WO2004/027049 (Фиг.

1L); EP1394274 (пример 11); WO2004/016225 (пункт 2); WO2003/042661 (пункт 12);

US2003/157089 (пример 5); US2003/185830 (пример 5); US2003/064397 (Фиг. 2);

WO2002/89747 (пример 5; страницы 618-619); WO2003/022995 (пример 9; Фиг. 13A,

35 пример 53; страница 173, пример 2; Фиг. 2A); эпителиальный

антиген предстательной железы с шестью трансмембранными доменами; МПМ:604415.

(4) 0772P (CA125, MUC16)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF361486

Версия Genbank № AF361486.3 GI:34501466

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 07:56

Полипептид

Номер доступа Genbank AAK74120

Версия Genbank № AAK74120.3 GI:34501467

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 07:56

Перекрестные ссылки

J. Biol. Chem. 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (пункт 14); WO2002/92836 (пункт 6; Фиг. 12);

WO2002/83866 (пункт 15; страницы 116-121); US2003/124140 (пример 16); GI:34501467;

(5) MPF (MPF, MSLN, SMR, фактор потенцирования мегакариоцитов, мезотелин)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_005823

Версия Genbank № NM_005823.5 GI:293651528

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:47

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_005814

Версия Genbank № NP_005814.2 GI:53988378

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:47

Перекрестные ссылки

Yamaguchi, N., *et al Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 10 (1):136-140 (1996), *J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)); WO2003/101283 (пункт 14); (WO2002/102235 (пункт 13; страницы 287-288); WO2002/101075 (пункт 4; страницы 308- 309); WO2002/71928 (страницы 320-321); WO94/10312 (страницы 52-57); IM:601051.

(6) *Napi3b* (*NAPI-3B*, *NPT3b*, *SLC34A2*, семейство переносчиков растворенных веществ 34 (фосфат натрия),
член 2, натрийзависимый переносчик фосфата II типа 3b)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_006424

Версия Genbank № NM_006424.2 GI:110611905

Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 15:39

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_006415

Версия Genbank № NP_006415.2 GI:110611906

Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 15:39

Перекрестные ссылки

J. Biol. Chem. 277 (22):19665-19672 (2002), *Genomics* 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582); WO2004/022778 (пункт 2); EP1394274 (пример 11); WO2002/102235 (пункт 13; страницы 20 326); EP0875569 (пункт 1; страницы 17-19); WO2001/57188 (пункт 20; страница 329); WO2004/032842 (пример IV); WO2001/75177 (пункт 24; страницы 139-140); MIM:604217.

(7) *Sema 5b* (*FLJ10372*, *KIAA1445*, *Mm.42015*, *SEMA5B*, *SEMA5G*, семафорин 5b Hlog,
25 сема-домен, содержащий семь тромбоспондиновых повторов (1 типа и подобный 1 типу),
трансмембранный
домен (ТМ) и короткий цитоплазматический домен, (семафорин) 5B);

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AB040878

Версия Genbank № AB040878.1 GI:7959148

Дата обновления записи Genbank: 2 августа 2006 г., 17:40

Полипептид

Номер доступа Genbank BAA95969

Версия Genbank № BAA95969.1 GI:7959149

Дата обновления записи Genbank: 2 августа 2006 г., 17:40

Перекрестные ссылки

Nagase T., *et al* (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150); WO2004/000997 (пункт 1); WO2003/003984 (пункт 1); WO2002/06339 (пункт 1; страница 50); WO2001/88133 (пункт 1; страницы 41-43, 48-58); WO2003/054152 (пункт 20); WO2003/101400 (пункт 11); доступ:

30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, кДНК RIKEN 2700050C12, кДНК RIKEN ген 2700050C12)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AY358628

Версия Genbank № AY358628.1 GI:37182377

Дата обновления записи Genbank: 1 декабря 2009 г., 04:15

Полипептид

Номер доступа Genbank AAQ88991

Версия Genbank № AAQ88991.1 GI:37182378

Дата обновления записи Genbank: 1 декабря 2009 г., 04:15

Перекрестные ссылки

Ross *et al* (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553; US2003/129192 (пункт 2); US2004/044180 (пункт 12); US2004/044179 35 (пункт 11); US2003/096961 (пункт 11); US2003/232056 (пример 5); WO2003/105758 16 (пункт 12); US2003/206918 (пример 5); EP1347046 (пункт 1); WO2003/025148 (пункт 20); GI:37182378.

(9) ETBR (рецептор эндотелина типа B)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AY275463

Версия Genbank № AY275463.1 GI:30526094

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 02:26

Полипептид

Номер доступа Genbank AAP32295

Версия Genbank № AAP32295.1 GI:30526095

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 02:26

Перекрестные ссылки

Nakamuta M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al Jpn. Circ. J.* 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al Gene* 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., *et al Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al Am. J. Med. Genet.* 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997; Puffenberger E.G., *et al Cell* 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al, Hum. Mol. Genet.* 4, 2407-15 2409, 1995; Auricchio A., *et al Hum. Mol. Genet.* 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al Hum. Mol. Genet.* 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996; Svensson

P.J., *et al Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al Mol. Med.* 7, 115-124, 2001; Pingault V., *et al (2002) Hum. Genet.* 111, 198-206; WO2004/045516 (пункт 1); WO2004/048938 (пример 2); WO2004/040000 (пункт 151); WO2003/087768 (пункт 1); 20 WO2003/016475 (пункт 1); WO2003/016475 (пункт 1); WO2002/61087 (Фиг. 1); WO2003/016494 (Фиг. 6); WO2003/025138 (пункт 12; страница 144); WO2001/98351 (пункт 1; Страницы 124-125); EP0522868 (пункт 8; Фиг. 2); WO2001/77172 (пункт 1; страницы 297-299); US2003/109676; US6518404 (Фиг. 3); US5773223 (пункт 1a; строки 31-34); WO2004/001004.

(10) MSG783 (RNF124, гипотетический белок FLJ20315)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_017763

Версия Genbank № NM_017763.4 GI:167830482

Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 00:34

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_060233

Версия Genbank № NP_060233.3 GI:56711322

Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 00:34

Перекрестные ссылки

WO2003/104275 (пункт 1); WO2004/046342 (пример 2); WO2003/042661 (пункт 12); WO2003/083074 (пункт 14; страница 61); WO2003/018621 (пункт 1); WO2003/024392 (пункт 2; Фиг. 93); WO2001/66689 (пример 6); LocusID:54894.

(11) STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP,

ген 1, связанный с раком простаты, белок 1, связанный с раком простаты, эпителиальный антиген предстательной железы 2 с шестью трансмембранными доменами, белок предстательной железы с шестью трансмембранными доменами)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF455138

Версия Genbank № AF455138.1 GI:22655487

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:54

Полипептид

Номер доступа Genbank AAN04080

Версия Genbank № AAN04080.1 GI:22655488

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:54

Перекрестные ссылки

Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (пункт 1; Фиг. 1); WO2002/72596 (пункт 13; страницы 54-55); WO2001/72962 (пункт 1; Фиг. 4B); 35 WO2003/104270 (пункт 11); WO2003/104270 (пункт 16); US2004/005598 (пункт 22); WO2003/042661 (пункт 12); US2003/060612 (пункт

12; Фиг. 10); WO2002/26822 (пункт 23; Фиг. 2); WO2002/16429 (пункт 12; Фиг. 10); GI:22655488.

(12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, катионный

5 канал, действующий по механизму транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, член 4)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_017636

Версия Genbank № NM_017636.3 GI:304766649

Дата обновления записи Genbank: 29 июня 2012 г., 11:27

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_060106

Версия Genbank № NP_060106.2 GI:21314671

Дата обновления записи Genbank: 29 июня 2012 г., 11:27

Перекрестные ссылки

Ху, X.Z., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001), *Cell* 109 (3):397-407 (2002), *J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (пункт 4); WO2000/40614 (пункт 14; страницы 100-103); WO2002/10382 (пункт 1; Фиг. 9A); WO2003/042661 (пункт 12); WO2002/30268 (пункт 27; страница 391); US2003/219806 (пункт 4); WO2001/62794 (пункт 10 14; Фиг. 1A-D); MIM:606936.

(13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, полученный из тератокарциномы фактор роста)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_003212

Версия Genbank № NM_003212.3 GI:292494881

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:27

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_003203

Версия Genbank № NP_003203.1 GI:4507425

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:27

Перекрестные ссылки

Ciccociola, A., et al *EMBO J.* 8 (7):1987-1991 (1989), *Am. J. Hum. Genet.* 49 (3):555-565 (1991)); US2003/224411 (пункт 1); WO2003/083041 (пример 1); WO2003/034984 (пункт 12); WO2002/88170 (пункт 2; страницы 52-53); WO2003/024392 (пункт 2; Фиг. 58); WO2002/16413 (пункт 1; страницы 94-95, 105); WO2002/22808 (пункт 2; Фиг. 1); US5854399 (пример 2; строки 17-18); US5792616 (Фиг. 2); MIM:187395.

(14) CD21 (CR2 (рецептор 2 к компонентам комплемента) или C3DR (рецептор к C3d/ вирусу Эпштейна-Барра) или

Hs.73792)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M26004

Версия Genbank № M26004.1 GI:181939

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA35786

Версия Genbank № AAA35786.1 GI:181940

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Перекрестные ссылки

Fujisaku *et al* (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125; Weis J.J., *et al* *J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al* *Mol. Immunol.* 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320; WO2004/045520 (пример 4); US2004/005538 (пример 1); WO2003/062401 (пункт 9); WO2004/045520 (пример 4); WO91/02536 (Фиг. 9.1-9.9); WO2004/020595 (пункт 1); доступ: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

(15) *CD79b* (*CD79B*, *CD79β*, *IGb* (иммуноглобулин-ассоциированный бета), *B29*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_000626

Версия Genbank № NM_000626.2 GI:90193589

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:53

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_000617

Версия Genbank № NP_000617.1 GI:11038674

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:53

Перекрестные ссылки

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131, *Blood* (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-1625; WO2004/016225 (пункт 2, Фиг. 140); WO2003/087768, US2004/101874 (пункт 1, страница 102); WO2003/062401 (пункт 9); WO2002/78524 (пример 2); US2002/150573 (пункт 35 5, страница 15); US5644033; WO2003/048202 (пункт 1, страницы 306 и 309); WO 99/58658, US6534482 (пункт 13, Фиг. 17A/B); WO2000/55351 (пункт 11, страницы 1145-1146); MIM:147245

(16) *FcRH2* (*IFGP4*, *IRTA4*, *SPAP1A* (*SH2*-домен, содержащий якорный белок фосфатазы 5 1a), *SPAP1B*, *SPAP1C*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_030764

Версия Genbank № NM_030764.3 GI:227430280

Дата обновления записи Genbank: 30 июня 2012 г., 00:30

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_110391

Версия Genbank № NP_110391.2 GI:19923629

Дата обновления записи Genbank: 30 июня 2012 г., 00:30

Перекрестные ссылки

AY358130); *Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003), *Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002), *Blood* 99 (8):2662-2669 (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., *et al* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3):768-775; WO2004/016225 (пункт 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (пункт 5; Фиг. 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (пункт 12);
10 WO2003/089624 (пункт 25);: MIM:606509.

(17) *HER2 (ErbB2)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M11730

Версия Genbank № M11730.1 GI:183986

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA75493

Версия Genbank № AAA75493.1 GI:306840

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Перекрестные ссылки

Coussens L., *et al Science* (1985) 230(4730):1132-1139); Yamamoto T., *et al Nature* 319, 230-234, 1986; Semba K., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., *et al J. Cell Biol.* 165, 869- 15 880, 2004; Kuhns J.J., *et al J. Biol. Chem.* 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., *et al Nature* 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) *Genomics* 15, 426-429; WO2004/048938 (пример 2); WO2004/027049 (Фиг. 1I); WO2004/009622; WO2003/081210;
WO2003/089904 (пункт 9); WO2003/016475 (пункт 1); US2003/118592; WO2003/008537 (пункт 1); WO2003/055439 (пункт 29; Фиг. 1A-B); WO2003/025228 (пункт 37; Фиг. 5C);
20 WO2002/22636 (пример 13; страницы 95-107); WO2002/12341 (пункт 68; Фиг. 7);
WO2002/13847 (страницы 71-74); WO2002/14503 (страницы 114-117); WO2001/53463 (пункт 2; страницы 41-46); WO2001/41787 (страница 15); WO2000/44899 (пункт 52; Фиг. 7); WO2000/20579 (пункт 3; Фиг. 2); US5869445 (пункт 3; строки 31-38); WO9630514 (пункт 2; страницы 56-61); EP1439393 (пункт 7); WO2004/043361 (пункт 7); WO2004/022709; WO2001/00244
25 (пример 3; Фиг. 4); доступ: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761; AAA35808.1

АНТИТЕЛА

Abbott: US20110177095

Например, антитело, содержащее CDR, имеющие общую по меньшей мере 80% идентичность

последовательности с CDR, имеющими аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3 (CDR-H1), SEQ ID NO: 4 (CDR-H2), SEQ ID NO: 5 (CDR-H3), SEQ ID NO: 104 и/или SEQ ID NO: 6 (CDR-L1), SEQ ID NO: 7 (CDR-L2) и SEQ ID NO: 8 (CDR-L3), причем антитело против HER2 или связывающий фрагмент против HER2 имеет пониженную иммуногенность по сравнению с антителом, имеющим VH из SEQ ID NO: 1 и VL из SEQ ID NO: 2.

Biogen: US20100119511

Например, номера доступа ATCC: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358.

Например, очищенная молекула антитела, которая связывается с HER2, содержащая все шесть CDR из антитела, выбранного из группы, состоящей из ВПБ71F10 (SEQ ID NO: 11, 13), ВПБ69A09 (SEQ ID NO: 15, 17); ВПБ67F10 (SEQ ID NO: 19, 21); ВПБ67F11 (SEQ ID NO: 23, 25), ВПБ66A12 (SEQ ID NO: 27, 29), ВПБ66C01 (SEQ ID NO: 31, 33), ВПБ65C10 (SEQ ID NO: 35, 37), ВПБ65H09 (SEQ ID NO: 39, 41) и ВПБ65B03 (SEQ ID NO: 43, 45), или CDR, которые идентичны или имеют не более двух изменений по сравнению с указанными CDR.

Герцептин (Genentech) - US6054297; номер доступа ATCC CRL-10463 (Genentech)

Пертузумаб (Genentech)

US20110117097

например, см. SEQ ID NO: 15 и 16, SEQ ID № 17 и 18, SEQ ID NO: 23 и 24 и номера доступа ATCC HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.

US20090285837

US20090202546

например, номера доступа ATCC: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

US20060088523

- например, номера доступа ATCC: HB-12215, HB-12216
- например, антитело, содержащее аминокислотные последовательности переменных доменов легкой и тяжелой цепей в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно.
- например, антитело, содержащее аминокислотную последовательность легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 15 и 23, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 16 и 24.

US20060018899

- например, номера доступа ATCC: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.
- например, антитело, содержащее аминокислотную последовательность в SEQ ID NO: 23, или его дезамидированный и/или окисленный вариант.

US2011/0159014

- например, антитело, имеющее переменный домен легкой цепи, содержащий гиперпеременные области SEQ ID NO: 1".
- Например, антитело, имеющее переменный домен тяжелой цепи, содержащий гиперпеременные области SEQ ID NO: 2.

US20090187007

Glycotope: антитело TrasGEX <http://www.glycotope.com/pipeline>

Например, см. International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab - Gao J., et al *BMB Rep.* 2009 Oct 31;42(10):636-41.

Symphogen: US20110217305

Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ., et al *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010 May;26(5):456-8.

(18) NCA (CEACAM6)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M18728

Версия Genbank № M18728.1 GI:189084

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA59907

Версия Genbank № AAA59907.1 GI:189085

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Перекрестные ссылки

Barnett T., et al *Genomics* 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (пункт 7); WO2004/044178 (пример 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (пункт 12); WO2002/78524 (пример 2); WO2002/86443 (пункт 27; страница 427); WO2002/60317 (пункт 2); доступ: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1.
EMBL; M18728.

(19) MDP (DPEP1)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank BC017023

Версия Genbank № BC017023.1 GI:16877538

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 13:00

Полипептид

Номер доступа Genbank AAN17023

Версия Genbank № AAN17023.1 GI:16877539

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 13:00

Перекрестные ссылки

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002)); WO2003/016475 (пункт 1); WO2002/64798 (пункт 33; страницы 85- 87); JP05003790 (Фиг. 6-8); WO99/46284 (Фиг. 9); МПМ:179780.

(20) ИЛ-20R-альфа (IL-20Ra, ZCYTOR7)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF184971

Версия Genbank № AF184971.1 GI:6013324

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 22:00

Полипептид

Номер доступа Genbank AAF01320

Версия Genbank № AAF01320.1 GI:6013325

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 22:00

Перекрестные ссылки

Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al Nature* 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al Cell* 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., *et al J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003) 10 *Biochemistry* 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010; EP1394274 (пример 11); US2004/005320 (пример 5); WO2003/029262 (страницы 74-75); WO2003/002717 (пункт 2; страница 63); WO2002/22153 (страницы 45-47); US2002/042366 (страницы 20-21); WO2001/46261 (страницы 57-59); WO2001/46232 (страницы 63-65); WO98/37193 (пункт 1; Страницы 55-59); доступ: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

(21) Бревикан (BCAN, BEHAV)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF229053

Версия Genbank № AF229053.1 GI:10798902

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 00:58

Полипептид

Номер доступа Genbank AAG23135

Версия Genbank № AAG23135.1 GI:10798903

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 00:58

Перекрестные ссылки

Gary S.C., *et al Gene* 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (пункт 11); US2003/186373 (пункт 11); US2003/119131 (пункт 1; Фиг. 52); US2003/119122 (пункт 1; 20 Фиг. 52); US2003/119126 (пункт 1); US2003/119121 (пункт 1; Фиг. 52); US2003/119129 (пункт 1); US2003/119130 (пункт 1); US2003/119128 (пункт 1; Фиг. 52); US2003/119125 (пункт 1); WO2003/016475 (пункт 1); WO2002/02634 (пункт 1)

(22) *EphB2R* (*DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_004442

Версия Genbank № NM_004442.6 GI:111118979

Дата обновления записи Genbank: 8 сентября 2012 г., 16:43

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_004433

Версия Genbank № NP_004433.2 GI:21396504

Дата обновления записи Genbank: 8 сентября 2012 г., 16:43

Перекрестные ссылки

Chan,J. and Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991) Oncogene 10 (5):897-905 (1995), Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998), Int. Rev. Cytol. 196:177-244 (2000)); WO2003042661 (пункт 12); WO200053216 (пункт 1; страница 41); WO2004065576 (пункт 1); WO2004020583 (пункт 9); WO2003004529 (страницы 128-132); WO200053216 (пункт 1; страница 42); MIM:600997.

(23) *ASLG659* (*B7h*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AX092328

Версия Genbank № AX092328.1 GI:13444478

Дата обновления записи Genbank: 26 января 2011 г., 07:37

Перекрестные ссылки

US2004/0101899 (пункт 2); WO2003104399 (пункт 11); WO2004000221 (Фиг. 3); US2003/165504 (пункт 1); US2003/124140 (пример 2); US2003/065143 (Фиг. 60); WO2002/102235 (пункт 13; страница 299); US2003/091580 (пример 2); WO2002/10187 (пункт 6; Фиг.10); WO2001/94641 (пункт 12; Фиг. 7b); WO2002/02624 (пункт 13; Фиг. 1A-1B); US2002/034749 (пункт 54; страницы 45-46); WO2002/06317 (пример 2; страницы 320-321, пункт 34; страницы 321-322); WO2002/71928 (страницы 468-469); WO2002/02587 (пример 1; Фиг. 1); WO2001/40269 (пример 3; страницы 190-192); WO2000/36107 (пример 2; страницы 205-207); WO2004/053079 (пункт 12); WO2003/004989 (пункт 1); WO2002/71928 (страницы 233-234, 452-453); WO 01/16318.

(24) *PSCA* (*предшественник антигена стволовых клеток предстательной железы*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AJ297436

Версия Genbank № AJ297436.1 GI:9367211

Дата обновления Genbank: 1 февраля 2011 г., 11:25

Полипептид

Номер доступа Genbank CAB97347

Версия Genbank № CAB97347.1 GI:9367212

Дата обновления Genbank: 1 февраля 2011 г., 11:25

Перекрестные ссылки

Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (пример 11); US2004/018553 (пункт 17); WO2003/008537 (пункт 1); WO2002/81646 (пункт 1; страница 164); WO2003/003906 (пункт 10; страница 288); WO2001/40309 (пример 1; Фиг. 17); US2001/055751 (пример 1; Фиг. 1b); WO2000/32752 (пункт 18; Фиг. 1); WO98/51805 (пункт 17; страница 97); WO98/51824 (пункт 10; страница 94); WO98/40403 (пункт 2; Фиг. 1B); доступ: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

(25) GEDA

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AY260763

Версия Genbank № AY260763.1 GI:30102448

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 02:24

Полипептид

Номер доступа Genbank AAP14954

Версия Genbank № AAP14954.1 GI:30102449

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 02:24

Перекрестные ссылки

Подобный партнеру слияния белок HMGIC липомы AP14954 /pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (человек); WO2003/054152 (пункт 20); WO2003/000842 (пункт 1); WO2003/023013 (пример 3, пункт 20); US2003/194704 (пункт 45); GI:30102449;

(26) BAFF-R (рецептор фактора активации В-клеток, BLyS-рецептор 3, BR3)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF116456

Версия Genbank № AF116456.1 GI:4585274

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 21:44

Полипептид

Номер доступа Genbank AAD25356

Версия Genbank № AAD25356.1 GI:4585275

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 21:44

Перекрестные ссылки

Рецептор BAFF /pid=NP_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (пример; страницы 32-33); WO2003/014294 (пункт 35; Фиг. 6B); WO2003/035846 (пункт 70; страницы 615-616); WO2002/94852 (строки 136-137); WO2002/38766 25

(пункт 3; страница 133); WO2002/24909 (пример 3; Фиг. 3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600

(27) CD22 (В-клеточный рецептор CD22-В изоформы, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AK026467

Версия Genbank № AK026467.1 GI:10439337

Дата обновления записи Genbank: 11 сентября 2006 г., 23:24

Полипептид

Номер доступа Genbank BAB15489

Версия Genbank № BAB15489.1 GI:10439338

Дата обновления записи Genbank: 11 сентября 2006 г., 23:24

Перекрестные ссылки

Wilson *et al* (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146; 30 WO2003/072036 (пункт 1; Фиг. 1); IM:107266; NP_001762.1; NM_001771_1.

(27a) CD22 (молекула CD22)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank X52785

Версия Genbank № X52785.1 GI:29778

Дата обновления Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:09

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA36988

Версия Genbank № CAA36988.1 GI:29779

Дата обновления Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:09

Перекрестные ссылки

Stamenkovic I. *et al.*, *Nature* 345 (6270), 74-77 (1990)??

Другая информация

Официальное название: CD22

Другие дополнительные названия: SIGLEC-2, SIGLEC2

Другие обозначения: В-клеточный рецептор CD22; молекула адгезии клеток В-лимфоцитов; BL-CAM; антиген CD22; Т-клеточный поверхностный антиген Leu-14; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 2; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 2

АНТИТЕЛА

G5/44 (инотузумаб): DiJoseph JF., *et al Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jan;54(1):11-24.

Эпратузумаб- Goldenberg DM., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(10): 1341-53, 2006.

(28) CD79a (CD79A, CD79-альфа), иммуноглобулин-ассоциированный альфа, специфичный для В-клеток белок, который ковалентно взаимодействует с Ig бета (CD79B) и образует комплекс на поверхности с Ig M

35 молекул, трансдуцирует сигнал, участвующий в дифференцировке В-клеток), pI: 4,84, MW: 25028 TM: 2 [P] ген хромосомы: 19q13.2).

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001783

Версия Genbank № NM_001783.3 GI:90193587

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:48

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001774

Версия Genbank № NP_001774.1 GI:4502685

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:48

Перекрестные ссылки

WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (пункт 9); US2002/150573 (пункт 4, страницы 13-14); WO99/58658 (пункт 13, Фиг. 16); WO92/07574 (Фиг. 1); US5644033; Ha *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531; Müller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:1621-1625; Hashimoto *et al* (1994) *Immunogenetics* 40(4):287-295; Preud'homme *et al* (1992) *Clin. Exp. Immunol.* 90(1):141-146; Yu *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637; Sakaguchi *et al* (1988) *EMBO J.* 7(11):3457-3464

(29) CXCR5 (рецептор 1 лимфомы Беркитта, связанный с G-белком рецептор, который активируется хемокином CXCL13, который участвует в миграции лимфоцитов и гуморальной защите, играет 10 роль в инфицировании ВИЧ-2 и, возможно, в развитии СПИДа, лимфомы, миеломы и лейкоза); 372 аминокислот, pI: 8,54 MM: 41959 TM: 7 [P] ген хромосомы: 11q23.3,

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001716

Версия Genbank № NM_001716.4 GI:342307092

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:49

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001707

Версия Genbank № NP_001707.1 GI:4502415

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:49

Перекрестные ссылки

WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (пример 2); US6555339 (пример 2); WO2002/61087 (Фиг. 1); WO2001/57188 (пункт 20, страница 269); WO2001/72830 (страницы 12-13); WO2000/22129 (пример 1,

страницы 152-153, 15 пример 2, страницы 254-256); WO99/28468 (пункт 1, страница 38); US5440021 (пример 2, строки 49-52); WO94/28931 (страницы 56-58); WO92/17497 (пункт 7, Фиг. 5); Dobner *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799; Barella *et al* (1995) *Biochem. J.* 309:773-779

(30) HLA-DOB (бета-субъединица молекулы ГКГС класса II (антиген Ia), которая связывает пептиды и 20 представляет их CD4+ T-лимфоцитам); 273 аминокислот, pI: 6,56, MM: 30820.TM: 1 [P] ген хромосомы: 6p21.3)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_002120

Версия Genbank № NM_002120.3 GI:118402587

Дата обновления записи Genbank: 8 сентября 2012 г., 16:46

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_002111

Версия Genbank № NP_002111.1 GI:4504403

Дата обновления записи Genbank: 8 сентября 2012 г., 16:46

Перекрестные ссылки

Tonnelle *et al* (1985) *EMBO J.* 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) *J. Mol. Biol.* 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899- 16903; Servenius *et al* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) *J. Mol. Biol.* 25 255:1-13; Naruse *et al* (2002) *Tissue Antigens* 59:512-519; WO99/58658 (пункт 13, Фиг. 15); US6153408 (строки 35-38); US5976551 (строки 168-170); US6011146 (строки 145-146); Kasahara *et al* (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119

(31) P2X5 (Пуринергический рецептор P2X, управляемый лигандом ионный канал 5, ионный канал, управляемый внеклеточным АТФ, может участвовать в синаптической передаче и нейрогенезе, дефицит может способствовать патофизиологии идиопатической нестабильности детрузора); 422 аминокислот), pI: 7,63, MM: 47206 TM: 1 [P] ген хромосомы: 17p13.3).

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_002561

Версия Genbank № NM_002561.3 GI:325197202

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 00:41

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_002552

Версия Genbank № NP_002552.2 GI:28416933

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 00:41

Перекрестные ссылки

Le *et al* (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (пункт 10); Touchman *et al* (2000) *Genome Res.* 10:165-173; WO2002/22660 (пункт 20); WO2003/093444 (пункт 1); WO2003/087768 (пункт 1); WO2003/029277 (страница 82)

(32) CD72 (дифференцировочные антигены В-клеток CD72, *Lyb-2*); 359 аминокислот, *pI*: 8.66, *MM*: 40225, *TM*: 1

5 [P] ген хромосомы: 9p13.3).

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001782

Версия Genbank № NM_001782.2 GI:194018444

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:43

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001773

Версия Genbank № NP_001773.1 GI:4502683

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 13:43

Перекрестные ссылки

WO2004042346 (пункт 65); WO2003/026493 (страницы 51-52, 57-58); WO2000/75655 (страницы 105-106); Von Hoenen *et al* (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903.

(33) LY64 (антиген лимфоцитов 64 (RP105), мембранный белок типа I, содержащий богатые лейцином повторы (LRR), регулирует активацию В-клеток и апоптоз, потеря функции связана при повышенной активности заболевания у больных системной красной волчанкой); 661 аминокислот, *pI*: 6.20, *MM*: 74147 *TM*: 1 [P] ген хромосомы: 5q12).

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_005582

Версия Genbank № NM_005582.2 GI:167555126

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:50

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_005573

Версия Genbank № NP_005573.2 GI:167555127

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:50

Перекрестные ссылки

US2002/193567; WO97/07198 (пункт 11, страницы 39-42); Miura *et al* (1996) *Genomics* 38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (пункт 8, страницы 57-61); WO2000/12130 (страницы 24-26).

(34) FcRH1 (Fc-рецептор-подобный белок 1, предполагаемый рецептор Fc-домена иммуноглобулина

который содержит Ig-подобные домены C2 и домены ITAM, может играть роль в дифференцировке В-лимфоцитов

20); 429 аминокислот, pI: 5.28, MM: 46925 TM: 1 [P] ген хромосомы: 1q21-1q22)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_052938

Версия Genbank № NM_052938.4 GI:226958543

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:43

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_443170

Версия Genbank № NP_443170.1 GI:16418419

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:43

Перекрестные ссылки

WO2003/077836; WO2001/38490 (пункт 6, Фиг. 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (пункт 8); EP1347046 (пункт 1); WO2003/089624 (пункт 7).

(35) *IRTA2 (ассоциированный с транслокацией рецептор из иммуноглобулинового суперсемейства 2, и предполагаемый*

иммунорецептор с возможной ролью в развитии В-клеток и лимфомагенезе;

нарушение регуляции гена посредством транслокации происходит в некоторых В-клеточных злокачественных опухолях); 977 аминокислот, pI:

6,88, MM: 106468, TM: 1 [P] хромосома генома: 1q21)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF343662

Версия Genbank № AF343662.1 GI:13591709

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:16

Полипептид

Номер доступа Genbank AAK31325

Версия Genbank № AAK31325.1 GI:13591710

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:16

Перекрестные ссылки

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse:AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571.1; WO2003/024392 (пункт 2, Фиг. 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (пункт 3, Фиг. 18B-1-18B-2).

(36) *TENB2 (TMEFF2, томорегулин, TPEF, HPP1, TR, предполагаемый трансмембранный*

35 протеогликан, относящийся к семейству факторов роста EGF / херегулина и фоллистатина); 374 аминокислот)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF179274

Версия Genbank № AF179274.2 GI:12280939

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:05

Полипептид

Номер доступа Genbank AAD55776

Версия Genbank № AAD55776.2 GI:12280940

Дата обновления записи Genbank: 11 марта 2010 г., 01:05

Перекрестные ссылки

Доступ NCBI: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; ген NCBI

: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (страницы 69-70); WO2002/30268 (страница 329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) *Genomics* 67:146-152; Uchida *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:593-602; Liang *et al* (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12; Glynne-Jones *et al* (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84.

(37) PSMA – FOLH1 (фолат-гидролаза (простатоспецифичный мембранный антиген) 1)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M99487

Версия Genbank № M99487.1 GI:190663

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA60209

Версия Genbank № AAA60209.1 GI:190664

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Перекрестные ссылки

Israeli R.S., et al *Cancer Res.* 53 (2), 227-230 (1993)

Другая информация

Официальное название: FOLH1

Другие дополнительные названия: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP

Прочие обозначения: N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза I; N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза I; NAALADase I; белок гена 27, ингибирующий рост клеток; фолилполи-гамма-глутамат карбоксипептидаза; глутаматкарбоксилаза II; глутаматкарбоксипептидаза 2; глутаматкарбоксипептидаза II; мембранная глутаматкарбоксипептидаза; вариант F простатоспецифичного

мембранного антигена; птероилполи-гамма-глутамат карбоксипептидаза

АНТИТЕЛА

US 7666425:

Антитела продуцируются гибридомами, имеющими следующие ссылки ATCC: номер доступа ATCC HB-12101, номер доступа ATCC HB-12109, номер доступа ATCC HB-12127 и номер доступа ATCC HB-12126.

Proscan: моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из 8H12, 3E11, 17G1, 29B4, 30C1 и 20F2 (US 7811564; Moffett S., et al *Hybridoma (Larchmt)*. 2007 Dec;26(6):363-72).

Cytogen: моноклональные антитела 7E11-C5 (номер доступа ATCC HB 10494) и 9H10-A4 (номер доступа ATCC HB11430) – US 5763202

GlycoMimetics: NUH2 - номер доступа ATCC HB 9762 (US 7135301)

Human Genome Science: HPRAJ70 - номер доступа ATCC 97131 (US 6824993); аминокислотная последовательность, кодируемая клоном кДНК (HPRAJ70), депонированным в Американской коллекции типовых культур («ATCC») по номеру депонирования 97131.

Medarex: антитела против PSMA, которые лишены фукозильных остатков - US 7875278

Мышиные антитела против PSMA включают 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9, и моноклональные антитела. Гибридомы, секретирующие 3F5.4G6, 3D7.1.1, 4E10-1.14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6 или 4C8B9, были публично депонированы и описаны в патенте США № 6159508. Соответствующие гибридомы были публично депонированы и описаны в патентах США № 6107090. Более того, гуманизированные антитела против PSMA, включая гуманизированную версию J591, более подробно описаны в публикации PCT WO 02/098897.

В данной области техники описаны другие мышиные антитела против человеческого PSMA, такие как мкАт 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) *Int. J. Cancer* 92:871-876) и мкАт 2C9 (Kato, K. et al. (2003) *Int. J. Urol.* 10:439-444).

Примеры человеческих моноклональных антител против PSMA включают антитела 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 и 1C3, выделенные и структурно охарактеризованные, как первоначально описано в публикациях PCT WO 01/09192 и WO 03/064606 и в предварительной заявке на патент США № 60/654125, озаглавленной «Человеческие моноклональные антитела к простатоспецифичному мембранному антигену (PSMA)», поданной 18 февраля 2005 г. Аминокислотные последовательности VH 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 и 1C3 приведены в SEQ ID NO: 1-9, соответственно. Аминокислотные последовательности VL 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 и 1C3 приведены в SEQ ID NO: 10-18, соответственно.

Другие человеческие антитела против PSMA включают антитела, описанные в публикации PCT WO 03/034903 и заявке на патент США № 2004/0033229.

NW Biotherapeutics: Гибридная линия клеток, выбранная из группы, состоящей из 3F5.4G6 с номером доступа ATCC HB12060, 3D7-1.1 с номером доступа ATCC HB12309, 4E10-1.14 с номером доступа ATCC HB12310, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) и 3G6 (ATCC HB12485) – см. US 6150508

PSMA Development Company / Progenics / Cytogen - Seattle Genetics: мкАт 3.9, продуцируемое гибридомой, депонированной под номером доступа в ATCC PTA-3258, или мкАт 10.3, продуцируемое гибридомой, депонированной под номером доступа в ATCC PTA-3347 - US 7850971

PSMA Development Company– Композиции антител к PSMA (US 20080286284, Таблица 1)

Эта заявка является частью заявки на патент США № 10/395894, поданной 21 марта, 2003 г. (US 7850971)

Университетская клиника Фрайбурга, Германия - мкАт 3/A12, 3/E7, и 3/F11 (Wolf P., et al *Prostate*. 2010 Apr 1;70(5):562-9).

(38) SST (рецептор соматостатина; обратите внимание, что существует 5 подтипов)

(38.1) SSTR2 (рецептор соматостатина 2)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001050

Версия Genbank № NM_001050.2 GI:44890054

Дата обновления записи Genbank: 19 августа 2012 г., 13:37

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001041

Версия Genbank № NP_001041.1 GI:4557859

Дата обновления записи Genbank: 19 августа 2012 г., 13:37

Перекрестные ссылки

Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

Другая информация

Официальное название: SSTR2

Другие обозначения: SRIF-1; SS2R; рецептор соматостатина 2-го типа

(38.2) SSTR5 (рецептор соматостатина 5)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank D16827

Версия Genbank № D16827.1 GI:487683

Дата обновления записи Genbank: 1 августа 2006 г., 12:45

Полипептид

Номер доступа Genbank BAA04107

Версия Genbank № BAA04107.1 GI:487684

Дата обновления записи Genbank: 1 августа 2006 г., 12:45

Перекрестные ссылки

Yamada, Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195 (2), 844-852 (1993)

Другая информация

Официальное название: SSTR5

Другие дополнительные названия: SS-5-R

Другие обозначения: рецептор соматостатина 5-го подтипа; рецептор соматостатина 5-го типа

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

AvB6 – Обе субъединицы (39+40)

(39) ITGAV (интегрин, альфа V;

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M14648 J02826 M18365

Версия Genbank № M14648.1 GI:340306

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:56

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA36808

Версия Genbank № AAA36808.1 GI:340307

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:56

Перекрестные ссылки

Suzuki S., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (22), 8614-8618 (1986)

Другая информация

Официальное название: ITGAV

Другие дополнительные названия: CD51, MSK8, VNRA, VTNR

Другие обозначения: антиген, идентифицированный моноклональным антителом L230; интегрин альфа-V; интегрин альфа-V-бета3; интегрин, альфа V (рецептор витронектина, альфа-полипептид, антиген CD51); субъединица рецептора витронектина-альфа

(40) ITGB6 (интегрин, бета-6)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_000888

Версия Genbank № NM_000888.3 GI:9966771

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 00:46

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_000879

Версия Genbank № NP_000879.2 GI:9625002

Дата обновления записи Genbank: 27 июня 2012 г., 00:46

Перекрестные ссылки

Sheppard D.J., et al *Biol. Chem.* 265 (20), 11502-11507 (1990)

Другая информация

Официальное название: ITGB6

Другие обозначения: интегрин бета-6

АНТИТЕЛА

Biogen: US 7,943,742 - Клоны гибридомы 6.3G9 и 6.8G6 были депонированы в АТСС, номера доступа АТСС РТА-3649 и -3645, соответственно.

Biogen: US 7465449 - В некоторых вариантах осуществления антитело содержит такие же полипептидные последовательности тяжелой и легкой цепей, что и антитело, продуцируемое гибридомой 6.1A8, 6.3G9, 6.8G6, 6.2B1, 6.2B10, 6.2A1, 6.2E5, 7.1G10, 7.7G5, или 7.1C5.

Centocor (J&J): US7550142; US7163681

Например, в патенте США 7550142 - антитело, имеющее переменные области тяжелой цепи человека и легкой цепи человека, содержащие аминокислотные последовательности, приведенные в SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8.

Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4630)

(41) CEACAM5 (связанная с раково-эмбриональным антигеном молекула клеточной адгезии 5)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M17303

Версия Genbank № M17303.1 GI:178676

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAB59513

Версия Genbank № AAB59513.1 GI:178677

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Перекрестные ссылки

Beauchemin N., et al *Mol. Cell. Biol.* 7 (9), 3221-3230 (1987)

Другая информация

Официальное название: CEACAM5

Другие дополнительные названия: CD66e, CEA

Другие обозначения: мекониевый антиген 100

АНТИТЕЛА

AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103; US20080057063;

US20020142359

- например, антитело, имеющее определяющие комплементарность области (CDR) со следующими последовательностями для тяжелой цепи - CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDT E YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; и для легкой цепи - CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.
- Гибридома 806.077 депонирована в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC), номер депонирования 96022936.

Research Corporation Technologies, Inc.:US5047507

Bayer Corporation: US6013772

BioAlliance: US7982017; US7674605

- US 7674605
 - антитело, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 и последовательность вариабельной области легкой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.
 - антитело, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 и последовательность вариабельной области легкой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 6.

Celltech Therapeutics Limited: US5877293

The Dow Chemical Company: US5472693; US6417337; US6333405

US5472693 – например, номер ATCC CRL-11215

US6417337 – например, ATCC CRL-12208

US6333405 – например, ATCC CRL-12208

Immunomedics, Inc: US7534431; US7230084; US7300644; US6730300;

US20110189085

- антитело, имеющее CDR варибельной области легкой цепи, включает: CDR1, содержащую KASQDVGTSA (SEQ ID NO: 20); CDR2, содержащую WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); и CDR3, содержащую QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);
и CDR варибельной области тяжелой цепи указанного антитела против CEA включают: CDR1, содержащую TYWMS (SEQ ID NO: 23); CDR2, содержащую EHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); и CDR3, содержащую LYFGFPWFAY (SEQ ID NO: 25).

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653; US20090185974;
US20080069775.

(42) MET (*met-протоонкоген; рецептор фактора роста гепатоцитов*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M35073

Версия Genbank № M35073.1 GI:187553

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 11:12

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA59589

Версия Genbank № AAA59589.1 GI:553531

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 11:12

Перекрестные ссылки

Dean M., et al *Nature* 318 (6044), 385-388 (1985)

Другая информация

Официальное название: MET

Другие дополнительные названия: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

Другие обозначения: рецептор HGF; рецептор HGF/SF; рецептор SF; рецептор фактора роста гепатоцитов; тирозинкиназу met-протоонкогена; протоонкоген c-Met; рецептор рассеивающего фактора; тирозин-протеинкиназа Met

АНТИТЕЛА

Abgenix/Pfizer: US20100040629

например, антитело, продуцируемое гибридомой 13.3.2, имеющей номер доступа Американской коллекции типовых культур (ATCC) PTA-5026; антитело, продуцируемое гибридомой 9.1.2, имеющей номер доступа ATCC PTA-5027; антитело, продуцируемое гибридомой 8.70.2, имеющей номер доступа ATCC PTA-5028; или антитело, продуцируемое гибридомой 6.90.3, имеющей номер доступа ATCC PTA-5029.

Amgen/Pfizer: US20050054019

например, антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 2, где X2 представляет собой глутамат, а X4 представляет собой серин, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 4, где X8 представляет собой аланин без сигнальных последовательностей; антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 6, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, без сигнальных последовательностей; антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, без сигнальных последовательностей; или антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотные последовательности, указанные в SEQ ID NO: 14, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16, без сигнальных последовательностей.

Agouron Pharmaceuticals (сейчас Pfizer): US20060035907

Eli Lilly: US20100129369

Genentech: US5,686,292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520, US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431

US 5686292 – например, ATCC HB-11894 и ATCC HB-11895

US 20100016241 – например, ATCC HB-11894 (гибридома 1A3.3.13) или HB-11895 (гибридома 5D5.11.6)

Медицинский центр национальной обороны, Тайвань: Lu RM., et al Biomaterials. 2011 Apr;32(12):3265-74.

Novartis: US20090175860

- например, антитело, содержащее последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи 4687, причем последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи 4687 представляют собой остатки 26-35, 50-65 и 98-102, соответственно, SEQ ID NO: 58; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи 5097, причем последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи 5097 представляют собой остатки 24-39, 55-61 и 94-100 SEQ ID NO: 37.

Pharmacia Corporation: US20040166544

Pierre Fabre: US20110239316, US20110097262, US20100115639

Samsung: US 20110129481 - например, моноклональное антитело, полученное из клетки гибридомы, имеющей номер доступа KCLRF-BP-00219 или номер доступа KCLRF-BP-00223.

Samsung: US 20110104176 – например, антитело, продуцируемое клеткой гибридомы, имеющей номер

доступа: KCLRF-BP-00220

Медицинская школа Туринского университета: DN-30 Pacchiana G., et al *J Biol Chem.* 2010 Nov 12;285(46):36149-57

Van Andel Research Institute: Jiao Y., et al *Mol Biotechnol.* 2005 Sep;31(1):41-54.

(43) MUC1 (муцин 1, связанный с клеточной поверхностью)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank J05581

Версия Genbank № J05581.1 GI:188869

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA59876

Версия Genbank № AAA59876.1 GI:188870

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:48

Перекрестные ссылки

Gendler S.J., et al *J. Biol. Chem.* 265 (25), 15286-15293 (1990)

Другая информация

Официальное название: MUC1

Другие дополнительные названия: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM

Другие обозначения: антиген DF3; антиген H23; антиген, связанный с карциномой молочной железы DF3; муцин, связанный с карциномой; эпisialин; Krebs von den Lungen-6; муцин 1, трансмембранный; муцин-1; арахис-реактивный муцин мочи; полиморфный эпителиальный муцин; опухоль-ассоциированный эпителиальный муцин; ассоциированный с опухолью антиген эпителиальной мембраны; опухоль-ассоциированный муцин

АНТИТЕЛА

AltaRex- Quest Pharma Tech: US 6716966 – например, антитело к Alt-1, продуцируемое гибридомой, имеющей номер ATCC PTA-975.

AltaRex- Quest Pharma Tech: US7147850

CRT: 5E5 - Sørensen AL., et al *Glycobiology* vol. 16 no. 2 pp. 96–107, 2006; HMFG2 – Burchell J., et al *Cancer Res.*, 47, 5476–5482 (1987)

Glycotope GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (веб-сайт: <http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex>)

Immunogen: US7202346

- например, антитело MJ-170: гибридная линия клеток MJ-170, номер доступа ATCC PTA-5286, моноклональное антитело MJ-171: гибридная линия клеток MJ-171, номер доступа ATCC PTA-5287; моноклональное антитело MJ-172: гибридная линия клеток MJ-172, номер доступа ATCC PTA-5288; или моноклональное антитело MJ-173: гибридная линия клеток MJ-173, номер доступа ATCC PTA-5302

Immunomedics: US 6653104

Работ при Тель-Авивском университете: US7897351

Regents Uni. CA: US 7183388; US20040005647; US20030077676.

Roche GlycArt: US8021856

Российский онкологический научный центр: Imuteran- Ivanov PK., et al *Biotechnol J.* 2007 Jul;2(7):863-70

Технический университет Брауншвейга: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., et al *PLoS One.* 2011 Jan 14;6(1):e15921

(44) CA9 (карбоангидраза IX)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank X66839

Версия Genbank № X66839.1 GI:1000701

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:15

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA47315

Версия Genbank № CAA47315.1 GI:1000702

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:15

Перекрестные ссылки

Pastorek J., et al *Oncogene* 9 (10), 2877-2888 (1994)

Другая информация

Официальное название: CA9

Другие дополнительные названия: CAIX, MN

Другие обозначения: CA-IX; P54/58N; ассоциированный с ПКР антиген G250; ассоциированный с ПКР белок G250; карбонатдегидратаза IX; карбоангидраза 9; угольная дегидратаза; мембранный антиген MN; pMW1; ассоциированный с почечно-клеточной карциномой антиген G250

АНТИТЕЛА

Abgenix/Amgen: US20040018198

Affibody: молекулы аффитеа против CAIX

(<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

Bayer: US7462696

Bayer/Morphosys: мкАт 3ее9- Petrul HM., et al *Mol Cancer Ther.* 2012 Feb;11(2):340-9

Гарвардская медицинская школа: антитела G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 и G125.
Xu C., et al *PLoS One*. 2010 Mar 10;5(3):e9625

Институт вирусологии Словацкой академии наук (Bayer) - US5955075

- например, M75- номер доступа ATCC HB 11128 или MN12 – номер доступа ATCC HB 11647

Институт вирусологии Словацкой академии наук: US7816493

- например, моноклональное антитело M75, которое секретируется гибридомой VU-M75, которое было депонировано в Американской коллекции типовых культур под номером ATCC HB 11128; или моноклональное антитело V/10, секретируемое гибридомой V/10-VU, которое было депонировано в Международном органе по депонированию микроорганизмов Бельгийской координированной коллекции микроорганизмов (BCCM) в Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP) в Universeit Gent в Генте, Бельгия, под номером доступа LMBP 6009CB.

Институт вирусологии Словацкой академии наук US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623

Novartis: US20090252738

Wilex: US7691375 – например, антитело, продуцируемое гибридной линией клеток DSM ASC 2526.

Wilex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor: US20090162382

(45) EGFRvIII (рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), вариант транскрипта 3

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_201283

Версия Genbank № NM_201283.1 GI:41327733

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_958440

Версия Genbank № NP_958440.1 GI:41327734

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47

Перекрестные ссылки

Batra SK., et al *Cell Growth Differ* 1995;6:1251–1259.

АНТИТЕЛА:

US7628986 и US7736644 (Amgen)

Например, аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 142, и вариантов, и аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи, выбранная из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 144 и вариантов.

US20100111979 (Amgen)

Например, антитело, содержащее аминокислотную последовательность тяжелой цепи, содержащую: CDR1, состоящую из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей области CDR1 антител 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17);

CDR2, состоящую из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей области CDR2 антител 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17); и

CDR3, состоящую из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей для CDR3 области антител 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17).

US20090240038 (Amgen)

Например, антитело, имеющее по меньшей мере один из полипептидов тяжелой или легкой цепи, содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 и любой их комбинации.

US20090175887 (Amgen)

Например, антитело, имеющее аминокислотную последовательность тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела 13.1.2 (SEQ ID

NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17).

US20090156790 (Amgen)

Например, антитело, имеющее полипептид тяжелой цепи и полипептид легкой цепи, где по меньшей мере один из полипептидов тяжелой или легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 и любой их комбинации.

US20090155282, US20050059087 и US20050053608 (Amgen)

Например, аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела, выбранная из группы, состоящей из аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела 13.1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17).

MR1-1 (US7129332; Duke)

Например, вариант антитела, имеющий последовательность SEQ ID NO:18 с заменами S98P-T99Y в CDR3 VH и F92W в CDR3 VL.

L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al *Cancer Res.* 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)

US20090311803 (Гарвардский университет)

Например, SEQ ID NO: 9 для вариабельной области тяжелой цепи антитела и SEQ ID NO: 3 для аминокислотных последовательностей вариабельной области легкой цепи

US20070274991 (EMD72000, также известный как матузумаб; Гарвардский университет)

Например, SEQ ID NO: 3 и 9 для легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно.

US6129915 (Schering)

Например, SEQ. ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

мкАт CH12 - Wang H., et al *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):73-80 (Шанхайский институт рака).

RAbDMvIII - Gupta P., et al *BMC Biotechnol.* 2010 Oct 7;10:72 (Медицинский центр при Стэнфордском университете).

мкАт Ua30 - Ohman L., et al *Tumour Biol.* 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Уппсальский университет).

Han DG., et al *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jan;30(1):25-9 (Сианьский транспортный университет).

(46) CD33 (молекула CD33)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M_23197

Версия Genbank № NM_23197.1 GI:180097

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA51948

Версия Genbank № AAA51948.1 GI:188098

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Перекрестные ссылки

Simmons D., et al *J. Immunol.* 141 (8), 2797-2800 (1988)

Другая информация

Официальное название: CD33

Другие дополнительные названия: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67

Другие обозначения: антиген CD33 (gp67); gp67; миелоидный поверхностный антиген CD33; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 3; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин

АНТИТЕЛА

H195 (Линтузумаб)- Raza A., et al *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1336-44; US6759045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

мкАт ОКТ9: Sutherland, D.R. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 78(7): 4515-4519 1981, Schneider, C., et al *J Biol Chem* 257, 8516-8522 (1982)

мкАт Е6: Hoogenboom, H.R., et al *J Immunol* 144, 3211-3217 (1990)

US6590088 (Human Genome Sciences)

Например, SEQ ID NO: 1 и 2 и номер доступа ATCC 97521

US7557189 (Immunogen)

Например, антитело или его фрагмент, содержащее переменную область тяжелой цепи, которая содержит три CDR, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1-3, и переменную область легкой цепи, содержащую три CDR, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4-6.

(47) CD19 (молекула CD19)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001178098

Версия Genbank № NM_001178098.1 GI:296010920

Дата обновления записи Genbank: 10 сентября 2012 г., 00:43

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001171569

Версия Genbank № NP_001171569.1 GI:296010921

Дата обновления записи Genbank: 10 сентября 2012 г., 00:43

Перекрестные ссылки

Tedder TF., et al J. Immunol. 143 (2): 712–7 (1989)

Другая информация

Официальное название: CD19

Другие дополнительные названия: B4, CVID3

Другие обозначения: В-лимфоцитарный антиген CD19; поверхностный антиген В-лимфоцитов B4; поверхностный антиген Т-клеток Leu-12; дифференцированный антиген CD19

АНТИТЕЛА

Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., et al *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

4G7: Kügler M., et al *Protein Eng Des Sel.* 2009 Mar;22(3):135-47

Например, последовательности на Фиг. 3 из Knappik, A. et al. *J Mol Biol* 2000 Feb;296(1):57-86

AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Oct;335(1):213-22

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al *Mol Cancer Ther* November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

US7109304 (Immunomedics)

Например, антитело, содержащее последовательность hA19Vk (SEQ ID NO: 7) и последовательность hA19VH (SEQ ID NO: 10)

US7902338 (Immunomedics)

Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое содержит последовательности определяющих комплементарность областей CDR легкой цепи: CDR1 SEQ ID NO: 16 (KASQSVDDYDGDSYLN); CDR2 SEQ ID NO: 17 (DASNLVS); и CDR3 SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT), и последовательности CDR тяжелой цепи: CDR1 SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) и CDR3 SEQ ID NO: 21 (RETTTVGGRYYYAMDY), а также содержит последовательности каркасной области (FR) и константной области человеческого антитела с одним или более аминокислотными остатками каркасной области, замещенными из соответствующих последовательностей каркасной области исходного мышиного антитела, и при этом указанные замещенные остатки FR включают замену серина на фенилаланин по остатку 91 по

Кабату в варибельной области тяжелой цепи.

Medarex: MDX-1342 – Cardarelli PM., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Feb;59(2):257-65.

MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3735-43

US7968687 (Seattle Genetics)

Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащее варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

Химер. 4G7 - Lang P., et al *Blood.* 2004 May 15;103(10):3982-5 (Тюбингенский университет)

Например, Фиг. 6 и SEQ ID NO: 80 из US20120082664

Медицинский факультет Чжэцзянского университета: 2E8 - Zhang J., et al *J Drug Target.* 2010 Nov;18(9):675-8

(48) ИЛ-2RA (рецептор интерлейкина 2, альфа); эталонная последовательность NCBI: NM_000417.2);

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_000417

Версия Genbank № NM_000417.2 GI:269973860

Дата обновления записи Genbank: 9 сентября 2012 г., 16:59

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_000408

Версия Genbank № NP_000408.1 GI:4557667

Дата обновления записи Genbank: 9 сентября 2012 г., 16:59

Перекрестные ссылки

Kuziel W.A., et al *J. Invest. Dermatol.* 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

Другая информация

Официальное название: IL2RA

Другие дополнительные названия: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, ИЛ-2R, TCGFR

Другие обозначения: субъединица рецептора FcγR-2 альфа; ИЛ2-RA; альфа-субъединица ИЛ-2R; ИЛ2-RA; антиген TAC; альфа-субъединица рецептора интерлейкина-2; p55

АНТИТЕЛА

US6383487 (Novartis/UCL: Базиликсимаб [Simulect])

US6521230 (Novartis/UCL: Базиликсимаб [Simulect])

Например, антитело, имеющее антигенсвязывающий сайт, содержит по меньшей мере один домен, который содержит CDR1, имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 7, CDR2,

имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 8, и CDR3, имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 9; или полная последовательность указанных CDR1, CDR2 и CDR3 содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична полной последовательности SEQ. ID. NO: 7, 8 и 9

Даклизумаб – Rech AJ., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

(49) AXL (AXL-рецепторная тирозинкиназа)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M76125

Версия Genbank № M76125.1 GI:292869

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:53

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA61243

Версия Genbank № AAA61243.1 GI:29870

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:53

Перекрестные ссылки

O'Bryan J.P., et al *Mol. Cell. Biol.* 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., et al *J. Immunol.* 148 (2), 590-596 (1992)

Другая информация

Официальное название: AXL

Другие дополнительные названия: JTK11, UFO

Другие обозначения: онкоген AXL; AXL-трансформирующая последовательность / ген; онкоген AXL; тирозинпротеинкиназный рецептор UFO

АНТИТЕЛА

YW327.6S2 - Ye X., et al *Oncogene.* 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

(50) CD30 - TNFRSF8 (суперсемейство рецепторов фактора некроза опухолей, член 8)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M83554

Версия Genbank № M83554.1 GI:180095

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:53

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA51947

Версия Genbank № AAA51947.1 GI:180096

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:53

Перекрестные ссылки

Durkop H., et al *Cell* 68 (3), 421-427 (1992)

Другая информация

Официальное название: TNFRSF8

Другие дополнительные названия: CD30, D1S166E, Ki-1

Другие обозначения: рецептор CD30L; антиген Ki-1; рецептор к цитокинам CD30; активационный антиген лимфоцитов CD30; член 8 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей

(51) BCMA (антиген созревания В-клеток) - TNFRSF17 (суперсемейство рецепторов фактора некроза опухолей, член 17)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank Z29574

Версия Genbank № Z29574.1 GI:471244

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:40

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA82690

Версия Genbank № CAA82690.1 GI:471245

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:40

Перекрестные ссылки

Laabi Y., et al *Nucleic Acids Res.* 22 (7), 1147-1154 (1994)

Другая информация

Официальное название: TNFRSF17

Другие дополнительные названия: BCM, BCMA, CD269

Другие обозначения: антиген созревания В-клеток; фактор созревания В-клеток; белок созревания В-клеток; член 17 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей

(52) Антигены CT – CTA (Антигены рака яичка)

Перекрестные ссылки

Fratta E., et al. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., et al *Am J Blood Res.* 2012;2(1):29-35.

(53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 (фукозилтрансфераза 3 (галактозид 3 (4) -L-фукозилтрансфераза, группа крови Льюиса)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM000149

Версия Genbank № NM000149.3 GI:148277008

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 16:49

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_000140

Версия Genbank № NP_000140.1 GI:4503809

Дата обновления записи Genbank: 26 июня 2012 г., 16:49

Перекрестные ссылки

Kukowska-Latallo, J.F., et al *Genes Dev.* 4 (8), 1288-1303 (1990)

Другая информация

Официальное название: FUT3

Другие дополнительные названия: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les

Другие обозначения: FT Льюиса; альфа-(1,3/1,4)-фукозилтрансфераза; фукозилтрансфераза группы крови Льюиса альфа-4; фукозилтрансфераза III; галактозид 3(4) -L-фукозилтрансфераза

(54) *CLEC14A* (семейство белков 14, содержащих лектиновый домен C-типа, член A; номер доступа Genbank NM175060)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM175060

Версия Genbank № NM175060.2 GI:371123930

Дата обновления записи Genbank: 1 апреля 2012 г., 15:34

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_778230

Версия Genbank № NP_778230.1 GI:28269707

Дата обновления записи Genbank: 1 апреля 2012 г., 15:34

Другая информация

Официальное название: CLEC14A

Другие дополнительные названия: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

Другие обозначения: член A семейства белков 14, содержащих лектиновый домен C-типа; белок, содержащий C1ECT и EGF-подобный домен; рецептор эпидермального фактора роста 5

(55) *GRP78 – HSPA5* (70 кДа белок теплового шока 5 (регулируемый глюкозой белок, 78 кДа)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM005347

Версия Genbank № NM005347.4 GI:305855105

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:42

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_005338

Версия Genbank № NP_005338.1 GI:16507237

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:42

Перекрестные ссылки

Ting J., et al *DNA* 7 (4), 275-286 (1988)

Другая информация

Официальное название: HSPA5

Другие дополнительные названия: BIP, GRP78, MIF2

Другие обозначения: 78 кДа регулируемый глюкозой белок; Ca(2+)-связывающий белок просвета эндоплазматического ретикулума GRP78; белок, связывающий тяжелую цепь иммуноглобулина

(56) *CD70 (молекула CD70) L08096*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank L08096

Версия Genbank № L08096.1 GI:307127

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:54

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA36175

Версия Genbank № AAA36175.1 GI:307128

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:54

Перекрестные ссылки

Goodwin R.G., et al *Cell* 73 (3), 447-456 (1993)

Другая информация

Официальное название: CD70

Другие дополнительные названия: CD27L, CD27LG, TNFSF7

Другие обозначения: лиганд CD27; CD27-L; антиген CD70; антиген Ki-24; поверхностный антиген CD70; надсемейство (лигандов) факторов некроза опухолей, член 7; член 7 надсемейства лигандов факторов некроза опухоли

АНТИТЕЛА

MDX-1411 против CD70 (Medarex)

h1F6 (Ofiazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)

Например, см. US20060083736 SEQ ID NO: 1, 2, 11 и 12, и Фиг. 1.

(57) Специфичные к стволовым клеткам антигены. Например:

- 5T4 (см. запись (63) ниже)
- CD25 (см. запись (48) выше)
- CD32

- Полипептид
 - Номер доступа Genbank ABK42161
 - Версия Genbank № ABK42161.1 GI:117616286
 - Дата обновления записи Genbank: 25 июля 2007 г., 15:00
- LGR5/GPR49
 - Нуклеотид
 - Номер доступа Genbank NM_003667
 - Версия Genbank № NM_003667.2 GI:24475886
 - Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 15:38
 - Полипептид
 - Номер доступа Genbank NP_003658
 - Версия Genbank № NP_003658.1 GI:4504379
 - Дата обновления записи Genbank: 22 июля 2012 г., 15:38
- Проминин/CD133
 - Нуклеотид
 - Номер доступа Genbank NM_006017
 - Версия Genbank № NM_006017.2 GI:224994187
 - Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47
 - Полипептид
 - Номер доступа Genbank NP_006008
 - Версия Genbank № NP_006008.1 GI:5174387
 - Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47

(58) ASG-5

Перекрестные ссылки

(Smith L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (статья № 2590); Gudas J.M., et.al. *AACR 2010 Annual Meeting* (статья № 4393))

АНТИТЕЛА

Антитело против AGS-5: M6.131 (Smith, L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (статья №2590))

(59) ENPP3 (Эктонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 3)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF005632

Версия Genbank № AF005632.2 GI:4432589

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 21:41

Полипептид

Номер доступа Genbank AAC51813

Версия Genbank № AAC51813.1 GI:2465540

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 21:41

Перекрестные ссылки

Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)

Другая информация

Официальное название: ENPP3

Другие дополнительные названия: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3

Другие обозначения: E-NPP 3; dJ1005H11.3 (фосфодиэстераза I/нуклеотидпирофосфатаза 3); dJ914N13.3 (фосфодиэстераза I/нуклеотидпирофосфатаза 3); член 3 семейства эктонуклеотидпирофосфатаз/фосфодиэстераз; gp130RB13-6; фосфодиэстераза I бета; фосфодиэстераза I/нуклеотидпирофосфатаза 3; фосфодиэстераза-I бета

(60) PRR4 (богатый пролином белок 4 (лакримальный))

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_007244

Версия Genbank № NM_007244.2 GI:154448885

Дата обновления записи Genbank: 28 июня 2012 г., 12:39

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_009175

Версия Genbank № NP_009175.2 GI:154448886

Дата обновления записи Genbank: 28 июня 2012 г., 12:39

Перекрестные ссылки

Dickinson D.P., et al *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36 (10), 2020-2031 (1995)

Другая информация

Официальное название: PRR4

Другие дополнительные названия: LPRP, PROL4

Другие обозначения: лакримальный богатый пролином белок; богатый пролином белок 4, связанный с карциномой носоглотки; богатый пролином полипептид 4; богатый пролином белок 4

(61) GCC – GUCY2C (гуанилатциклаза 2C (рецептор термостабильного энтеротоксина))

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_004963

Версия Genbank № NM_004963.3 GI:222080082

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:50

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_004954

Версия Genbank № NP_004954.2 GI:222080083

Дата обновления записи Genbank: 2 сентября 2012 г., 13:50

Перекрестные ссылки

De Sauvage F.J., et al *J. Biol. Chem.* 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179 (3), 1455-1463 (1991)

Другая информация

Официальное название: GUCY2C

Другие дополнительные названия: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

Другие обозначения: GC-C; рецептор STA; гуанилилциклаза C; hSTAR; рецептор термостабильного энтеротоксина; кишечная гуанилатциклаза

(62) *Liv-1 – SLC39A6 (семейство переносчиков растворенных веществ 39 (транспортер цинка), член 6)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank U41060

Версия Genbank № U41060.2 GI:12711792

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2009г., 16:35

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA96258

Версия Genbank № AAA96258.2 GI:12711793

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2009 г., 16:35

Перекрестные ссылки

Taylor KM., et al *Biochim Biophys Acta.* 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

Другая информация

Официальное название: SLC39A6

Другие дополнительные названия: LIV-1

Другие обозначения: белок LIV-1, регулируемый эстрогеном; ZIP-6; регулируемый эстрогеном белок LIV-1; семейство переносчиков растворенных веществ 39 (переносчики ионов металлов), член 6; член 6 семейства переносчиков растворенных веществ 39; переносчик цинка ZIP6; zrt- и Irt-подобный белок 6

(63) *5T4, трофобластический гликопротеин, TPBG – TPBG (трофобластический гликопротеин)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AJ012159

Версия Genbank № AJ012159.1 GI:3805946

Дата обновления записи Genbank: 1 февраля 2011 г., 10:27

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA09930

Версия Genbank № CAA09930.1 GI:3805947

Дата обновления записи Genbank: 1 февраля 2011 г., 10:27

Перекрестные ссылки

King K.W., et al *Biophys. Acta* 1445 (3), 257-270 (1999)

Другая информация

- Официальное название: TPBG
- Другие дополнительные названия: 5T4, 5T4AG, M6P1
- Другие обозначения: онкофетальный антиген 5T4; онкофетальный трофобластический антиген 5T4; онкотрофобластический гликопротеин 5T4

(64) CD56 – NCMA1 (молекула адгезии нервных клеток 1)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_000615

Версия Genbank № NM_000615.6 GI:336285433

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:32

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_000606

Версия Genbank № NP_000606.3 GI:94420689

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:32

Перекрестные ссылки

Dickson, G., et al, *Cell* 50 (7), 1119-1130 (1987)

Другая информация

Официальное название: NCAM1

Другие дополнительные названия: CD56, MSK39, NCAM

Другие обозначения: антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5.1H11; молекула адгезии нервных клеток, NCAM

АНТИТЕЛА

Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2005 Aug;7(4):394-401)

Например, см. гуманизированные мышиные антитела N901. См. Фиг. 1b и 1e Roguska, M.A., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* Feb 1994;91:969-973.

(65) CanAg (опухолеспецифичный антиген CA242)

Перекрестные ссылки

Haglund C., et al *Br J Cancer* 60:845-851, 1989; Backstrom D., et al *J Biol Chem* 266:21537-21547, 1991

АНТИТЕЛА

huC242 (Tolcher AW et al., *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)

Например, см. US20080138898A1 SEQ ID NO: 1 и 2

(66) FOLR1 (рецептор фолиевой кислоты 1)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank J05013

Версия Genbank № J05013.1 GI:182417

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA35823

Версия Genbank № AAA35823.1 GI:182418

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:47

Перекрестные ссылки

Elwood P.C., et al *J. Biol. Chem.* 264 (25), 14893-14901 (1989)

Другая информация

Официальное название: FOLR1

Другие дополнительные названия: FBP, FOLR

Другие обозначения: FR-альфа; FBP клеток KB; фолат-связывающий белок взрослых; фолат-связывающий белок; рецептор фолиевой кислоты альфа; рецептор фолиевой кислоты взрослых, ассоциированный с опухолью яичника антиген MOv18

АНТИТЕЛА

M9346A - Whiteman KR., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628 (Immunogen)

(67) GPNMB (гликопротеин pmb (трансмембранный))

Нуклеотид

Номер доступа Genbank X76534

Версия Genbank № X76534.1 GI:666042

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:10

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA54044

Версия Genbank № CAA54044.1 GI:666043

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:10

Перекрестные ссылки

Weterman M.A., et al *Int. J. Cancer* 60 (1), 73-81 (1995)

Другая информация

Официальное название: GPNMB

Другие дополнительные названия: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB

Другие обозначения: гликопротеин NMB; подобный гликопротеину pmB белок; остеоактивин; трансмембранный гликопротеин HGFIN; трансмембранный гликопротеин NMB

АНТИТЕЛА

Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1373-82)

Например, см. EP1827492B1 SEQ ID NO: 22, 24, 26, 31, 33 и 35

(68) TIM-1 – HAVCR1 (клеточный рецептор-1 вируса гепатита A)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF043724

Версия Genbank № AF043724.1 GI:2827453

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 18:24

Полипептид

Номер доступа Genbank AAC39862

Версия Genbank № AAC39862.1 GI:2827454

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 18:24

Перекрестные ссылки

Feigelshtock D., et al *J. Virol.* 72 (8), 6621-6628 (1998)

Другая информация

Официальное название: HAVCR1

Другие дополнительные названия: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

Другие обозначения: домен иммуноглобулина Т-клеток и домен 1 муцина; белок 1 Т-клеточной мембраны; молекула повреждения почек-1

(69) RG-1/мишень опухоли предстательной железы Миндин - Миндин/RG-1

Перекрестные ссылки

Parry R., et al *Cancer Res.* 2005 Sep 15;65(18):8397-405

(70) B7-H4 – VTCN1 (ингибитор активации Т-клеток 1, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank BX648021

Версия Genbank № BX648021.1 GI:34367180

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 08:40

Перекрестные ссылки

Sica GL., et al *Immunity.* 2003 Jun;18(6):849-61

Другая информация

Официальное название: VTCN1

Другие дополнительные названия: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1

Другие обозначения: член семейства B7, H4; член надсемейства B7 1; костимулирующая молекула Т-клеток B7х; костимулирующая молекула Т-клеток B7х; ингибитор активации Т-клеток 1, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен; иммунокостимулирующий белок B7-H4

(71) PTK7 (протеинтирозинкиназа 7 PTK7)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF447176

Версия Genbank № AF447176.1 GI:17432420

Дата обновления записи Genbank: 28 ноября 2008 г., 13:51

Полипептид

Номер доступа Genbank AAL39062

Версия Genbank № AAL39062.1 GI:17432421

Дата обновления записи Genbank: 28 ноября 2008 г., 13:51

Перекрестные ссылки

Park S.K., et al *J. Biochem.* 119 (2), 235-239 (1996)

Другая информация

Официальное название: PTK7

Другие дополнительные названия: CCK-4, CCK4

Другие обозначения: киназа карциномы толстой кишки 4; неактивная тирозинпротеинкиназа 7; псевдотирозинкиназный рецептор 7; подобный тирозин-протеинкиназе белок 7

(72) CD37 (молекула CD37)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001040031

Версия Genbank № NM_001040031.1 GI:91807109

Дата обновления записи Genbank: 29 июля 2012 г., 14:08

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001035120

Версия Genbank № NP_001035120.1 GI:91807110

Дата обновления записи Genbank: 29 июля 2012 г., 14:08

Перекрестные ссылки

Schwartz-Albiez R., et al *J. Immunol.* 140 (3), 905-914 (1988)

Другая информация

Официальное название: CD37

Другие дополнительные названия: GP52-40, TSPAN26

Другие обозначения: антиген CD37; антиген клеточной дифференцировки 37; лейкоцитарный антиген CD37; лейкоцитарный поверхностный антиген CD37; тетраспанин-26; TSPAN-26

АНТИТЕЛА

Boehringer Ingelheim: мкАт 37.1 (Heider KH., et al *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., et al *Blood*. 2007;110: 2569-2577)

Например, см. US20110171208A1 SEQ ID NO: 253

Immunogen: K7153A (Deckert J., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)

(73) *CD138 – SDC1 (синдекан 1)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AJ551176

Версия Genbank № AJ551176.1 GI:29243141

Дата обновления записи Genbank: 1 февраля 2011 г., 12:09

Полипептид

Номер доступа Genbank CAD80245

Версия Genbank № CAD80245.1 GI:29243142

Дата обновления записи Genbank: 1 февраля 2011 г., 12:09

Перекрестные ссылки

O'Connell FP., et al *Am J Clin Pathol*. 2004 Feb;121(2):254-63

Другая информация

Официальное название: SDC1

Другие дополнительные названия: CD138, SDC, SYND1, синдекан

Другие обозначения: антиген CD138; рецептор фактора роста фибробластов гепарансульфатпротеогликана; протеогликан синдекан-1; синдекан-1

АНТИТЕЛА

Biotest: химеризованное мкАт (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster *ASH* № 3060, 2010; ВОИС заявка на патент WO/2010/128087)

Например, см. US20090232810 SEQ ID NO: 1 и 2

Immunogen: B-B4 (Tassone P., et al *Blood* 104_3688-3696)

Например, см. US20090175863A1 SEQ ID NO: 1 и 2

(74) *CD74 (молекула CD74, главный комплекс гистосовместимости, инвариантная цепь класса II)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_004355

Версия Genbank № NM_004355.1 GI:343403784

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:30

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_004346

Версия Genbank № NP_004346.1 GI:10835071

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:30

Перекрестные ссылки

Kudo, J., et al *Nucleic Acids Res.* 13 (24), 8827-8841 (1985)

Другая информация

Официальное название: CD74

Другие дополнительные названия: DHLAG, HLADG, II, Ia-гамма

Другие обозначения: антиген CD74 (инвариантный полипептид главного комплекса гистосовместимости, ассоциированный с антигеном класса II); гамма-цепь антигена гистосовместимости HLA класса II; инвариантная цепь, ассоциированная с антигенами HLA-DR; HLA-DR-гамма; Ia-ассоциированная инвариантная цепь; гамма-цепь ГКГС HLA-DR; гамма-цепь антигенов класса II; p33

АНТИТЕЛА

Immunomedics: hLL1 (Милатузумаб) - Berkova Z., et al *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Jan;19(1):141-9)

Например, см. US20040115193 SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 и 24

Genmab: HuMax-CD74 (см. веб-сайт)

(75) Клаудины— CL (клаудины)

Перекрестные ссылки

Offner S., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:65-70)

У людей описано 24 члена этого семейства - см. ссылку на литературу.

(76) EGFR (рецептор эпидермального фактора роста)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_005228

Версия Genbank № NM_005228.3 GI:41927737

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_005219

Версия Genbank № NP_005219.2 GI:29725609

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:47

Перекрестные ссылки

Dhomen NS., et al *Crit Rev Oncog.* 2012;17(1):31-50

Другая информация

Официальное название: EGFR

Другие дополнительные названия: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

Другие обозначения: гомолог вирусного онкогена эритробластного лейкоза птиц (v-erb-b); белок 40, ингибирующий рост клеток; белок 61, индуцирующий пролиферацию клеток; протоонкоген c-ErbB-1; рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB-1

АНТИТЕЛА

BMS:Цетуксимаб (Эрбитукс) - Broadbridge VT., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):555-65.

Например, см. US6217866 – номер депонирования ATTC 9764.

Amgen: Панитумумаб (Вектибикс) - Argiles G., et al *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89

Например, см. US6235883 SEQ ID NO: 23-38.

Genmab: Залутумумаб- Rivera F., et al *Expert Opin Biol Ther.* 2009 May;9(5):667-74.

YM Biosciences: Нимотузумаб- Ramakrishnan MS., et al *MAbs.* 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.

Например, см. US5891996 SEQ ID NO: 27-34.

(77) *Her3 (ErbB3) – ERBB3 (гомолог 3 вирусного онкогена эритробластного лейкоза (птичий) v-erb-b2)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M34309

Версия Genbank № M34309.1 GI:183990

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 20:47

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA35979

Версия Genbank № AAA35979.1 GI:306841

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 20:47

Перекрестные ссылки

Plowman, G.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), 4905-4909 (1990)

Другая информация

Официальное название: ERBB3

Другие дополнительные названия: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

Другие обозначения: протоонкогеноподобный белок c-ErbB-3; рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB-3; тирозинкиназный рецептор клеточной поверхности HER3

АНТИТЕЛА

Merimack Pharma: MM-121 (Schoeberl B., et al Cancer Res. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)

Например, см. US2011028129 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

(78) RON - MST1R (рецептор макрофаг-стимулирующего белка 1 (с-met-родственная тирозинкиназа))

Нуклеотид

Номер доступа Genbank X70040

Версия Genbank № X70040.1 GI:36109

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 22:17

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA49634

Версия Genbank № CAA49634.1 GI:36110

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 22:17

Перекрестные ссылки

Ronsin C., et al *Oncogene* 8 (5), 1195-1202 (1993)

Другая информация

Официальное название: MST1R

Другие дополнительные названия: CD136, CDw136, PTK8, RON

Другие обозначения: рецептор MSP; вариант MST1R RON30; вариант MST1R RON62; протеинтирозинкиназа 8 PTK8; вариант RON E2E3; с-met-родственная тирозинкиназа; рецептор макрофаг-стимулирующего белка; p185-Ron; растворимый вариант RON 1; растворимый вариант RON 2; растворимый вариант RON 3; растворимый вариант RON 4

(79) EPHA2 (рецептор EPH A2)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank BC037166

Версия Genbank № BC037166.2 GI:33879863

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 13:59

Полипептид

Номер доступа Genbank AAN37166

Версия Genbank № AAN37166.1 GI:22713539

Дата обновления записи Genbank: 6 марта 2012 г., 13:59

Перекрестные ссылки

Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26), 16899-16903 (2002)

Другая информация

Официальное название: EPHA2

Другие дополнительные названия: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK

Другие обозначения: рецептор эфрина типа A2; рецепторная протеинтирозинкиназа эпителиальных клеток; вариант 1 растворимого EPHA2; рецептор тирозинпротеинкиназы ECK

АНТИТЕЛА

Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al *Clin Cancer Res.* 2010 May 1;16(9):2562-2570)

Например, см. US20090304721A1 Фиг. 7 и 8.

(80) CD20 – MS4A1 (4 трансмембранных домена, подсемейство A, член 1)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M27394

Версия Genbank № M27394.1 GI:179307

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2009 г., 11:16

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA35581

Версия Genbank № AAA35581.1 GI:179308

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2009 г., 11:16

Перекрестные ссылки

Tedder T.F., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)

Другая информация

Официальное название: MS4A1

Другие дополнительные названия: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7

Другие обозначения: В-лимфоцитарный антиген CD20; В-лимфоцитарный поверхностный антиген B1; антиген CD20; рецептор CD20; лейкоцитарный поверхностный антиген Leu-16

АНТИТЕЛА

Genentech/Roche: Ритуксимаб- Abdulla NE., et al *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):71-82.

Например, см. US5736137, номер депонирования ATCC HB-69119.

GSK/Genmab: Офатумумаб - Nightingale G., et al *Ann Pharmacother.* 2011 Oct;45(10):1248-55.

Например, см. US20090169550A1 SEQ ID NO: 2, 4 и 5.

Immunomedics: Велтузумаб- Goldenberg DM., et al *Leuk Lymphoma.* 2010 May;51(5):747-55.

Например, см. US7919273B2 SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

(81) Тенасцин C – TNC (тенасцин C)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_002160

Версия Genbank № NM_002160.3 GI:340745336

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:33

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_002151

Версия Genbank № NP_002151.2 GI:153946395

Дата обновления записи Genbank: 23 сентября 2012 г., 14:33

Перекрестные ссылки

Nies D.E., et al *J. Biol. Chem.* 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., et al *Nucleic Acids Res.* 19 (3), 525-531 (1991)

Другая информация

Официальное название: TNC

Другие дополнительные названия: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

Другие обозначения: GP 150-225; цитотактин; антиген связанного с глиомой внеклеточного матрикса; гексабрахион (тенасцин); мышечно-сухожильный антиген; нейронектин; тенасцин; изоформа тенасцина-C 14/AD1/16

АНТИТЕЛА

Phylogen: G11 (von Lukowicz T., et al *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):582-7) и F16 (Pedretti M., et al *Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):28-33)

Например, см. US7968685 SEQ ID NO: 29, 35, 45 и 47.

(82) FAP (Белок активации фибробластов, альфа)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank U09278

Версия Genbank № U09278.1 GI:1888315

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 09:22

Полипептид

Номер доступа Genbank AAB49652

Версия Genbank № AAB49652.1 GI:1888316

Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 09:22

Перекрестные ссылки

Scanlan,M.J.,et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 (12), 5657-5661 (1994)

Другая информация

Официальное название: FAP

Другие дополнительные названия: DPPIV, FAPA

Другие обозначения: 170 кДа мембраносвязанная желатиназа меланомы; интегральная мембранная сериновая протеаза; сепраза

(83) DKK-1 (гомолог диккопфа 1 (*Xenopus laevis*))

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_012242

Версия Genbank № NM_012242.2 GI:61676924

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:48

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_036374

Версия Genbank № NP_036374.1 GI:7110719

Дата обновления записи Genbank: 30 сентября 2012 г., 13:48

Перекрестные ссылки

Fedi P. et al *J. Biol. Chem.* 274 (27), 19465-19472 (1999)

Другая информация

Официальное название: DKK1

Другие дополнительные названия: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK

Другие обозначения: родственный диккопфу белок-1; подобный диккопфу-1 белок; диккопф-подобный белок-1; родственный диккопфу белок-1; HDKK-1

АНТИТЕЛА

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al *Blood.* 2009 Jul 9;114(2):371-379)

Например, см. US20120052070A1 SEQ ID NO: 100 и 108.

(84) CD52 (молекула CD52)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_001803

Версия Genbank № NM_001803.3 GI:1519245483

Дата обновления записи Genbank: 1 мая 2019 г., 02:13

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_001794

Версия Genbank № NP_001794.2 GI:68342030

Дата обновления записи Genbank: 1 мая 2019 г., 02:13

Перекрестные ссылки

Xia M.Q., et al *Eur. J. Immunol.* 21 (7), 1677-1684 (1991)

Другая информация

Официальное название: CD52

Другие дополнительные названия: CDW52

Другие обозначения: антиген CAMPATH-1; антиген CD52 (антиген CAMPATH-1); антиген CDW52 (антиген CAMPATH-1); антиген кембриджской патологии 1; эпидидимальный секреторный белок E5; he5; белок-5 эпидидимиса человека

АНТИТЕЛА

Алемтузумаб (Campath) - Skoetz N., et al *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008078.

Например, см. номер доступа Drugbank DB00087 (BIOD00109, BTD00109)

(85) CS1 - SLAMF7 (член 7 семейства SLAM)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank NM_021181

Версия Genbank № NM_021181.3 GI:1993571

Дата обновления записи Genbank: 29 июня 2012 г., 11:24

Полипептид

Номер доступа Genbank NP_067004

Версия Genbank № NP_067004.3 GI:19923572

Дата обновления записи Genbank: 29 июня 2012 г., 11:24

Перекрестные ссылки

Boles K.S., et al *Immunogenetics* 52 (3-4), 302-307 (2001)

Другая информация

Официальное название: SLAMF7

Другие дополнительные названия: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1

Другие обозначения: белок 19A24; разновидность 1 CD2; CD2-подобные рецепторы, активирующие цитотоксические клетки; подобные CD2 рецепторы, активирующие цитотоксические клетки; мембранный белок FOAP-12; новый LY9 (лимфоцитарный антиген 9), подобный белку; белок 19A

АНТИТЕЛА

BMS: элутузумаб/HuLuc63 (Benson DM., et al *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)

Например, см. US20110206701 SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 16.

(86) Эндоглин– ENG (эндоглин)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF035753

Версия Genbank № AF035753.1 GI:3452260

Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 18:36

Полипептид

Номер доступа Genbank AAC32802
Версия Genbank № AAC32802.1 GI:3452261
Дата обновления записи Genbank: 10 марта 2010 г., 18:36

Перекрестные ссылки

Rius C., et al *Blood* 92 (12), 4677-4690 (1998)
Официальное название: ENG

Другая информация

Другие дополнительные названия: RP11-228B15.2, CD105, END, NHT1, ORW, ORW1
Другие обозначения: антиген CD105

(87) *Аннексин A1 – ANXA1 (Аннексин A1)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank X05908
Версия Genbank № X05908.1 GI:34387
Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:02

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA29338
Версия Genbank № CAA29338.1 GI:34388
Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:02

Перекрестные ссылки

Wallner B.P., et al *Nature* 320 (6057), 77-81 (1986)

Другая информация

Официальное название: ANXA1
Другие дополнительные названия: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1
Другие обозначения: аннексин I (липокортин I); аннексин-1; кальпактин II; кальпактин-2; хромобиндин-9; липокортин I; p35; белок, ингибирующий фосфолипазу A2

(88) *V-CAM (CD106) - VCAM1 (молекула адгезии сосудистых клеток 1)*

Нуклеотид

Номер доступа Genbank M60335
Версия Genbank № M60335.1 GI:340193
Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:56

Полипептид

Номер доступа Genbank AAA61269
Версия Genbank № AAA61269.1 GI:340194
Дата обновления записи Genbank: 23 июня 2010 г., 08:56

Перекрестные ссылки

Hession C., et al *J. Biol. Chem.* 266 (11), 6682-6685 (1991)

Другая информация

Официальное название VCAM1

Другие дополнительные названия: CD106, INCAM-100

Другие обозначения: антиген CD106; белок адгезии сосудистого эндотелия 1

(89) DLK-1 (*гомолог белка дельта 1*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank Z12172

Версия Genbank № Z12172.1

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:34

Полипептид

Номер доступа Genbank CAA78163

Версия Genbank № CAA78163.1

Дата обновления записи Genbank: 2 февраля 2011 г., 10:34

Перекрестные ссылки

Laborda J. et al., *J. Biol. Chem.* 268:3817-3820(1993)

Другая информация

Официальное название DLK-1

Другие дополнительные названия: pG2

Другие обозначения: расщепленный на фетальный антиген 1, FA1

(90) KAAG1 (*Связанный с почками антиген 1*)

Нуклеотид

Номер доступа Genbank AF181720

Версия Genbank № AF181720.1

Дата обновления записи Genbank: 26 июля 2016 г., 05:57

Полипептид

Номер доступа Genbank AAF23611

Версия Genbank № AAF23611.1

Дата обновления записи Genbank: 26 июля 2016 г., 05:57

Перекрестные ссылки

Van den Eynde B.J. et al., *J. Exp. Med.* 190:1793-1800(1999)

Другая информация

Официальное название KAAG1

Другие дополнительные названия: белок антисмыслового гена RU2

Патоген-ассоциированные антигены

Описанные в данном документе виды терапий могут применяться для лечения патоген-ассоциированного заболевания. Термин «патоген-ассоциированное заболевание», относится к заболеванию, вызванному, усугубляемому или ассоциированному с патогеном. В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание является вирусным, бактериальным, грибковым, ассоциированным с простейшими, паразитарным, ассоциированным с прионами или белковыми агрегатами; то есть в некоторых вариантах осуществления заболевание связано с вирусом, бактерией, грибом, простейшими, паразитом, прионным белком или белковым агрегатом.

Предполагается, что виды терапии согласно данному описанию можно использовать для лечения любого патоген-ассоциированного заболевания, которое характеризуется патоген-ассоциированным антигеном (ТАА). Как правило, РАА представляет собой антиген, который: (1) экспрессируется патогеном или присутствует на нем, и (2) не экспрессируется или не присутствует у субъекта, получающего лечение. Часто РАА представляет собой антиген, присутствующий на поверхности патогена.

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой вирусное заболевание. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из аденовирусной инфекции, ВИЧ/СПИДа, альфа-вирусного энцефалита, аренавируса, аргентинской геморрагической лихорадки, переносимого членистоногими вирусного энцефалита, птичьего гриппа, боливийской геморрагической лихорадки, болезни Борна, ветряной оспы, чикунгуньи, инфекции, вызванной вирусом Коксаки, геморрагической лихорадки Конго-Крым, цитомегаловирусной инфекции, лихорадки Денге, восточного энцефалита лошадей, лихорадки Эбола, эховирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра, опухоли, связанной с вирусом Эпштейна-Барра, пятой болезни, филовируса, флавивируса, краснухи, синдрома «рука-нога-рот», геморрагической лихорадки с почечным синдромом, инфекции, вызванной вирусом герпеса (Herpesviridae), инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, вируса опоясывающего герпеса, эпидермальных поражений, связанных с вирусом папилломы человека, рака шейки матки, связанного с вирусом папилломы человека, мононуклеоза, гриппа, японского энцефалита, саркомы Капоши, корейской геморрагической лихорадки, кьясанурской лесной болезни, лихорадки Ласса, лимфоцитарного хориоменингита, марбургской вирусной болезни, кори, контагиозного моллюска, эпидемического паротита, энцефалита долины Мюррей, диареи, связанной с норовирусом, омской геморрагической лихорадки, ортомиксовируса, инфекции, вызванной вирусом парагриппа, парамиксовируса, инфекции, вызванной парвовирусом B19, пикорнавируса, поксвируса, бешенства, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, лихорадки долины Рифт, ротавирусной диареи, краснухи, кори, натуральной оспы, энцефалита Сент-Луис, клещевого энцефалита, ветряной оспы, вариолы, венесуэльского энцефалита лошадей, вирусных геморрагических лихорадок, западного энцефалита лошадей, вируса Западного Нила,

желтой лихорадки, и вируса Зика

В некоторых вариантах осуществления РАА получают из вируса. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из аденоассоциированного вируса, айчивируса, лиссавируса австралийских летучих мышей, полиомавируса ВК, вируса Банна, вируса леса Барма, вируса Буньямера, буньявируса Ла-Кросса, буньявируса малого беляка, герпесвируса мартышков, вируса чандипура, вируса чикунгунья, косавируса А, вируса осповакцины, вируса Коксаки, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса денге, вируса Дори, вируса Дугбе, вируса Дювенхаге, вируса восточного конского энцефалита, вируса Эбола, эховируса, вируса энцефаломиокардита, вируса Эпштейна-Барра, лиссавирусалита европейских летучих мышей, вируса GB C/вируса гепатита G пегивируса, хантавируса, вируса Хендры, вируса гепатита А, вируса гепатита В, вируса гепатита С, вируса гепатита Е, вируса гепатита дельта, вируса конской оспы, аденовируса человека, астровируса человека, коронавируса человека, цитомегаловируса человека, энтеровируса человека 68, 70, герпесвируса человека 1, герпесвируса человека 2, герпесвируса человека 6, герпесвируса человека 7, герпесвируса человека 8, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы человека 1, вируса папилломы человека 2, вируса папилломы человека 16, 18, парагриппа человека, парвовируса человека В19, респираторно-синцитиального вируса человека, риновируса человека, коронавируса SARS человека, спумаретровируса человека, Т-лимфотропного вируса человека, торовируса человека, вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса Исфахан, полиомавируса JC, вируса японского энцефалита аренавируса Джунин, полиомавируса KI, вируса Кунджин, вируса летучих мышей Лагос, Марбург-вируса озера Виктория, вируса Лангат, вируса Ласса, вируса Лордсдейл, вируса шотландского энцефалита, вируса лимфоцитарного хориоменингита, вируса Мачупо, вируса Маяро, коронавируса MERS, вируса кори, вируса энцефаломиокардита Менго, полиомавируса клеток Меркеля, вируса мокола, вируса контагиозного моллюска, вируса оспы обезьян, вируса паротита, вируса энцефалита долины Мюррей, вируса Нью-Йорк, вируса Нипах, норовируса, вируса о'Ньонг-ньонг, вируса контагиозного пустулезного дермита овец и коз, вируса Оропуш, вируса Пичинде, полиовируса, флебовируса Пунта-Торо, вируса Пуумала, вируса бешенства, вируса лихорадки долины Рифт, розавируса А, вируса реки Росс, ротавируса А, ротавируса В, ротавируса С, вируса краснухи, вируса Сагияма, саливируса А, вируса сицилийской москитной лихорадки, вируса Саппоро, вируса леса Семлики, вируса Сеул, вируса обезьяньего пенистости обезьян, вируса обезьян 5, вируса Синдбис, вируса Саутгемптон, вируса энцефалита Сент-Луис, передаваемого клещами вируса Повассан, вируса гепатита TTV, вируса тосканской лихорадки, вируса Укуниемеи, вируса осповакцины, вируса ветряной оспы, вируса натуральной оспы О, вируса венесуэльского энцефалита лошадей, вируса везикулярного стоматита, вируса западного энцефалита лошадей, полиомавируса WU, вируса Западного Нила, вируса опухолей обезьян Яба, вируса яба-подобной болезни, вируса желтой лихорадки и вируса Зика.

В некоторых вариантах осуществления РАА представляет собой вирусный антиген. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из антигенов, имеющих следующий уникальный и постоянный идентификатор записи UniProt (см. https://www.uniprot.org/help/entry_name): Q69549, Q07852, Q2HR82, Q7T928, P0C742, A0A0P0EFP7, Q80908, Q98839, Q9QJ49, P06427, P68564, Q5GFC6, Q3KSQ7, A0A0P0ERX0, P0DJZ1, Q98223, P03193, P04016, P04364, E1U5P1, P14353, A0A0P0ELC3, Q9PX75, Q7T5D1, F5HG51, P17384, Q9QR71, E1U5N7, P29170, A0A0N7I6U3, P03285, Q98226, P89471, P27225, Q3KSP4, Q5VNB0, P03493, B5SNS7, P20879, Q98200, P52540, Q07857, Q3KSP5, Q5GFC1, P0C723,

B5SNR2, P09295, Q2KS45, F5HIN0, P21735, P20540, Q76DN6, P21043, B5SNS8, P03286, Q2KS32, Q9WF19, P22422, P35986, Q8BEL8, P33861, B5SNR0, P09731, Q9PWV0, P33828, P24836, Q1HVC3, Q76RB7, P0C733, B5SNS9, F5HDD3, Q2KS76, Q0R5R3, P26555, Q8AZJ5, Q76RD5, Q3KSS5, B5SNS4, P09730, Q9PX47, P03086, P50782, P0C726, A9J188, Q1HVD3, B5SNT9, Q7M6G6, I1V199, P21097, P36825, P29996, A9J194, P0C722, B5SNS6, P09721, Q2TQY6, Q89187, P17387, P33803, Q77DT3, Q1HVF8, A9J0Q5, P09720, Q3S8C7, P20988, F5HAY6, P33042, Q6J3L8, Q1HVG1, A9J0W5, P09716, Q6QCM3, P20992, P03105, P03263, Q8QMU7, P68599, A9J1E2, F5H9N9, Q6QCP6, P68614, P36741, Q1HVD1, Q81971, P21041, A9J1J8, P21045, Q77JF8, P33843, Q9JH45, P03177, Q8QMX2, P24937, A9J1G6, P21099, Q6QCK2, P21057, P50798, P20843, O57247, Q81871, A9J1E9, P21100, Q6QCQ0, P33851, P03101, P33041, Q8QN10, P03277, A9J0X4, Q80923, Q6QCV8, P68618, P50822, P89446, C3V9V5, P03276, A9J141, P36723, Q6QCP2, P21065, P50800, Q3KSQ2, Q75Q70, P0C738, A9J0Z6, P26547, Q6QCM2, Q76QZ9, Q07861, P09250, Q9IW62, P21036, A9J0S4, P17382, Q6QCW0, P21074, P50788, P21028, B9A5A8, P33859, A9J0V2, P36725, Q6QCL6, P68597, P36736, P18095, B9A5C6, P03284, A9J0W7, P06927, Q98222, P33835, Q80912, Q73367, B9A5D6, O12792, A9J0R2, P03118, Q806A8, P33836, P68320, P04591, Q3KSQ4, Q9DUC4, A9J0N9, P04015, Q98261, P33837, P22425, P20874, Q4TUF4, P36716, A9J170, P27221, Q98216, P0DJY9, Q98157, P08666, Q5VHB9, P21089, A9J138, P06463, Q98317, P0CK28, P35256, P28864, Q5GFC8, Q9PX71, A9J0X6, P0DOD0, Q805Y6, Q6TUQ9, Q05128, P10189, Q8BEL5, Q9PX43, A9J107, Q80948, Q7T5D7, P33840, F5HC97, P52450, Q5VHC3, P21000, A9J1M0, Q45UF8, Q98315, P33842, Q9QJ40, P20978, Q5VHC6, P21001, A9J1K3, Q73369, Q98319, P0CK20, Q9ENL1, F5HIG1, Q76RC6, Q9QJ58, A9J1R0, O70901, Q98275, P33847, Q89865, P10192, B9A5C1, P21115, A9J1T7, P60170, Q98311, P60672, Q77375, P89431, B9A5E0, P03224, A9J152, Q01351, Q76SZ3, P68616, Q9WT46, P52375, B9A5D2, P68345, A9J1U3, P52516, Q98210, P33854, P60505, P52451, B9A5A7, P03199, A9J101, P24435, Q98256, Q89183, Q9WT54, P04850, B9A5B0, Q3KST3, A9J1L5, Q9QJ28, Q98188, P21060, F5HCP3, Q6WB98, B9A5D9, P03197, A9J0U9, Q01352, Q76SZ4, P33832, P16773, O36634, B9A5D8, Q3KST5, A9J127, P52444, Q806B9, P21061, Q6SW10, P26629, Q3KSQ9, P30117, A9J1J4, P52445, Q7T5E1, P33855, F5HGQ8, Q77372, B9A5C5, Q3KSU2, A9J1K6, P20511, Q98294, P21069, F5H9Z4, P10211, B9A5B7, Q1HVV3, A9J136, P20523, Q805Y9, P21070, F5HAM0, P21022, Q5GFC2, P0C737, A9J0W9, P21085, Q806B8, P21066, P16741, P32991, E1U5P5, P03210, A9J0R8, P21119, Q89900, P21063, A8W995, P03347, Q5GFA9, P03206, A9J1K5, P21121, I1V175, P20990, P68620, P04592, E1U5P9, P21044, A9J114, P20542, I1V198, P33838, Q9QJ45, Q8JSZ3, Q8BEL7, P21104, A9J1E5, P20559, Q2KS41, P0CK27, Q69569, P0DOE0, B9A5A6, P33797, A9J0P1, P68491, Q6JGG8, P20991, Q6SW14, P68762, B9A5B8, P12537, A9J0V4, P20551, Q2KS68, Q89489, P89436, P11235, K7ZLN0, P03274, A9J161, P20510, Q82009, P20535, P52463, P21030, Q3KSR0, P0C717, A9J1L4, P68485, Q4JEP8, P33816, Q9QJ33, P36320, Q6TVI7, P30119, A9J0R6, P20512, Q82005, P33848, P52464, P0C763, B9A5B2, P0C734, A9J112, P68487, Q6QCI6, P33850, F5HF47, Q69091, F8S4P1, P34016, A9J0T9, P20513, Q77JF7, P33852, P16821, P04488, C9EA16, O57211, A9J103, Q9DUC3, Q6QCL5, P33853, F5H8Q3, P89475, Q5VHA2, P33065, A9J148, Q9WGZ1, Q6QCL3, P33876, P16756, P68324, E1U5N3, P36713, A9J110, P68475, Q6QCT9, P21071, P16766, F5HAK9, Q6QCL1, O70739, A9J1V5, P68477, Q6QCQ2, P21067, Q6SW63, Q9Q0U6, Q67721, Q9QU30, A9J0X0, P20547, Q6QCJ5, P33856, F5HAE6, P16827, Q6QCT4, P03207, A9J123, P20548, Q6X674, P21068, P52548, P52376, Q6QCQ1, Q3KSS8, A9J0U1, P20553, Q6QCP5, Q89186, Q06092, Q2HR92, Q6QCJ9, P21106, A9J0U3, P68626, Q6QCM5, P68595, P16798, P09300, Q3KSU9, P21090, B8XTP8, P20526, Q775H9, P33794, P08560, P90489, Q3KSV0, P21039, A9J1G1, P21120, Q6QCN1, P68594, F5HFB4, P03179, Q3KSU6, P34013, A9J1J5, P20527, Q6QCU3, P20534, Q6SW55, Q3KSV4, Q9QCF1, P34014, A9J1L3, P20530, Q6QCN2, P33839, P16813, Q1HVJ0, Q98198, P33860, A9J1I4, P21123, Q6QCN5, P20994, P09288, Q6WB99, Q98255,

P21042, A9J134, P20552, Q98213, Q07032, P16731, P0DJX6, Q98274, Q9WSV7, A9J0Q7, F5HET4, Q98215, P21114, Q9WT06, Q3KSR5, Q7T5C1, P04133, A9J129, Q69548, Q98280, P68632, P52472, F5HF49, Q805Z9, Q9PZT0, A9J0W3, Q9QJ50, Q98197, P21096, P16762, P24935, Q98236, P12538, A9J0T7, F5H8R0, Q98259, P33849, P16787, P52448, Q98282, P21040, A9J0X5, Q69550, Q98248, P20993, Q6SWA4, Q2HR95, O40975, P20508, A9J1N4, P90463, Q98273, P68592, Q6SW89, Q1HVE7, Q98244, P03279, A9J1M1, Q9QJ46, Q98193, P33827, P16786, P16789, Q806C1, P36712, A9J1N0, Q69558, Q98283, P21058, Q6SW82, P04294, Q98278, P35988, A9J0X2, Q9QJ43, Q98307, P21064, P16775, P59632, Q7T5D6, P03281, A9J1R4, Q9QJ41, Q98196, P33844, P17146, P16728, Q806C0, P24447, A9J1F0, Q69559, Q7T5C5, P20985, Q6SWC3, F5HGN8, Q98271, P52346, A9J1I7, P52529, Q7T5C4, P33833, P16833, P09291, Q98302, P09253, A9J1T0, P03293, Q7T5E9, P20987, P16721, F5HE74, Q8V727, P03195, A9J1V3, Q7TLC7, Q7T5D4, P0DJZ0, P10186, Q69551, Q7T400, Q3KST7, A9J1J3, P0DKB2, Q805Z8, P33841, Q20MD0, Q89882, Q98175, P89469, A9J0U5, Q9ENK7, Q7T5E8, P20989, Q20MD6, F5HHS3, Q806A4, Q2HRC6, A9J1R6, A5HBD5, Q89478, Q98300, Q9WF16, P16845, Q806C2, P21050, A9J0Y6, P35258, Q9YIE0, P20995, Q9WF14, P16849, Q98272, P68449, A9J1L0, Q9ENL4, Q6RK96, Q89485, Q9WF20, P17148, Q98301, P33822, A9J1F7, Q9INI4, Q9PWU3, P20996, Q98172, P16822, Q98237, P21081, A9J0Q2, Q89843, Q5EY84, P20983, Q98281, P52545, Q98310, P21080, A9J132, P20882, Q4JEP6, P33858, Q98203, Q2HRB2, Q98227, P33862, A9J1E3, P0C1C6, Q9PX68, P33857, Q98293, Q69554, Q7T5E6, P14351, A9J172, P03290, Q2KS40, P09279, Q98322, Q9WT45, Q7T401, P14075, A9J150, P03294, Q2KS44, P14348, Q98297, P24437, Q98284, Q0R5Q9, A9J1N6, P27557, Q6RK77, Q76QZ8, Q98312, P16801, Q806C4, P03383, A9J1C9, P03107, I1V197, P20531, Q87644, Q6SW48, Q805Z1, P04581, A9J1M3, Q05138, Q5EY48, P20842, Q98204, F5HFG3, Q89811, Q77377, A9J1I0, P03099, Q2KS77, Q5MQD0, Q98219, P16814, Q1WDN6, P20872, A9J1F2, P36753, Q2KS62, P03083, Q98328, P16797, Q806B4, P33064, A9J1I6, P36755, Q6RK85, A5HBD7, Q98206, F5HFJ8, Q98289, P03255, A9J1I2, P06794, Q9PX39, P20880, Q98205, P24439, Q85288, P03259, A9J1P3, P06418, I1V161, Q73370, Q6TVS6, P16781, Q7T5D2, P03243, A9J157, P32990, Q77SK4, P04611, Q6TVL3, P16847, Q806A5, P04491, A9J0Z4, P36735, Q9WF18, P04608, Q6TVM0, P0CK56, Q98270, P36705, A9J0X9, P33814, Q7ZBU5, P14079, Q6TVT7, P16719, Q98309, P0DJX0, A9J1D8, P25486, Q76630, F5HF23, Q6TVJ4, Q6SW79, Q7T5C2, Q3KSU3, A9J1D1, Q02515, I1V8P0, P04487, Q6TVJ8, P28282, Q98212, P03211, A9J0P3, P27558, Q6TUQ1, F7V996, Q6TVT5, P16816, Q98316, Q3KSS4, A9J0S7, Q80918, Q6TUQ0, P68608, Q6TVK9, P16746, Q98269, Q69022, Q80945, P06918, Q6TUP1, P33805, Q6TVL6, Q6SWC6, A7KCN3, Q1HVG4, Q89184, Q80946, Q6TUS9, P15423, Q6QCV5, P16776, Q98286, P68634, Q07045, Q80953, Q6TUY4, P24940, Q6TVN7, P16737, Q8V721, P06498, O13311, Q5MQC7, D0Z5U4, P21077, Q6TVK0, P16828, Q805Y1, P36707, Q20MC9, Q6Q1R9, D0Z5T3, P21062, Q6TVS8, P16829, Q7T5C8, P68978, Q83977, P35260, D0Z5S5, P24933, Q6TVK5, P16738, Q9YIW0, P36709, Q20MD1, Q9INI3, D0Z5T4, P68340, Q6TVJ0, P16770, Q98202, P21047, Q20MC7, P69481, D0Z5U8, P0DOE5, Q6TVR8, P28275, Q98321, P33819, Q83976, P52439, Q9PWU2, P36714, Q6TVU9, P32988, Q805Z3, P06497, Q9WF13, P52440, D0Z5U9, P22112, Q6TVU1, P04413, Q7T5C6, P03242, G8H3V2, Q9YJJ8, D0Z5U3, P21132, Q6TVK6, P09722, Q806A6, P03191, Q80924, P05956, D0Z5U1, P20841, Q6TVI8, Q6SW00, Q98279, P0C6Z1, D6NGF9, P69726, D0Z5R9, P33831, Q6TVM5, F5HDK1, Q805Y0, F5HGH5, I1V8N7, P05954, Q80929, Q6Q1S2, Q6TVK4, P69332, Q98186, Q82040, I1V8N8.

В каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot I1V8N8 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в записи Uniprot как «I1V8N8-1».

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой бактериальное заболевание. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из актиномикоза, острого простатита, анаэробной инфекции, бациллярного пелиоза, бактериемии, бактериальной пневмонии, *Bacteroides ureolyticus*, синдрома Баджо-Йошинами, лихорадки Барку, бартонеллеза, желчной лихорадки, ботриомикоза, кампилобактериоза крупного рогатого скота, бразильской пурпурной лихорадки, бразильской геморрагической лихорадки, абсцесса Броди, болезни, вызываемой *Burkholderia cepacia*, язвы Бурули, кампилобактериоза, *Carniocytophaga canimorsus*, кардиограммы, болезни Карриона, *Chlamydia suis*, холеры, бактериального простатита, остеомиелита, эндодонтических поражений, плевропневмонии крупного рогатого скота, дерматита, дифтерии, дифтерийного стоматита, эпидурального абсцесса, эпиглоттита, рожистого воспаления, болезни легионеров, дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, синдрома Фитц-Хью-Куртиса, копытной гнили, *Gardnerella vaginalis*, склерозирующего остеомиелита Гарри, паховой гранулемы, гемофильного менингита, моноцитотропного эрлихиоза, синдрома Лембера, проказы, листериоза, болезни Лайма, менингококковой инфекции, инфекции, вызываемой комплексом *Mycobacterium avium*, некротизирующего фасцита, нокардиоза, номы, омфалита, флегмоны глазницы, пародонтального абсцесса, периорбитального целлюлита, перитонзиллярного абсцесса, болезни Потта, проктита, инфекции, вызванной *Pseudomonas*, пситтакоза, пиемии, пиомиозита, ку-лихорадки, ретрофарингеального абсцесса, сальмонеллеза, инфекции, вызванной *Serratia*, шигеллеза, сыпи, связанной с южным клещем, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома, бруцеллеза, сифилиса, столбняка, синдрома токсического шока, траншейной лихорадки, тропической язвы, тубоовариального абсцесса, инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, туберкулеза, вертебрального остеомиелита, синдрома Фридериксена-Уотерхауза, коклюша, ксантогранулематозного остеомиелита и иерсиниоза

В некоторых вариантах осуществления ПАА получают из бактерии. Например, в некоторых вариантах осуществления ПАА получают из бактерии, выбранной из группы, состоящей из *Acetobacter aurantius*, *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces israelii*, *Agrobacterium radiobacter*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Anaplasma* sp., **включ.** *Anaplasma phagocytophilum*, *Azorhizobium caulinodans*, *Azotobacter vinelandii*, *Bacillus*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus fusiformis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus Thuringiensis*, *Bacteroides* sp. **включ.** *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Prevotella melaninogenica*, *Bartonella* sp., **включ.** *Bartonella henselae*, *Bartonella Quintana*, *Bordetella* sp., **включ.** *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* sp., **включ.** *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Burkholderia* sp., **включ.** *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter* sp., **включ.** *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter pylori*, *Chlamydia* sp., **включ.** *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydomytila* sp., **включ.** *Chlamydomytila pneumoniae*, *Chlamydomytila psittaci*, *Clostridium* sp., **включ.** *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium* sp., **включ.** *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium fusiforme*, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* sp., **включ.** *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus maloratus*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus* sp., **включ.** *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*,

Haemophilus parainfluenzae, *Haemophilus pertussis*, *Haemophilus vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus* sp., **включ.** *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Methanobacterium extroquens*, *Microbacterium multiforme*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium* sp., **включ.** *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium diphtheria*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* sp., **включ.** *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria* sp., **включ.** *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* sp., **включ.** *Pasteurella multocida*, *Pasteurella tularensis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizobium radiobacter*, *Rickettsia* sp., **включ.** *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsia*, *Rickettsia trachomae*, *Rochalimaea* sp., **включ.** *Rochalimaea henselae*, *Rochalimaea quintana*, *Rothia dentocariosa*, *Salmonella* sp., **включ.** *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Spirillum volutans*, *Staphylococcus* sp., **включ.** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus* sp., **включ.** *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Treponema* sp., **включ.** *Treponema pallidum*, *Treponema denticola*, *Vibrio* sp., **включ.** *Vibrio cholerae*, *Vibrio comma*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Wolbachia*, *Yersinia* sp., **включ.** *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, и *Yersinia pseudotuberculosis*.

В некоторых вариантах осуществления ПАА представляет собой бактериальный антиген. Например, в некоторых вариантах осуществления ПАА выбран из группы, состоящей из антигенов, имеющих следующий уникальный и стабильный идентификатор записи UniProt (см. https://www.uniprot.org/help/entry_name): P13423, Q9S5G6, Q7CCJ3, Q9L6R5, Q00473, C6DHE3, P9WIQ6, P37669, P42382, P31494, Q9AIX9, P9WL65, B1JS09, P9WLS9, Q83F12, Q2FDM1, P39180, P58237, P21979, Q9L6Q8, Q9HUF7, P0AG01, L8FKX3, B1LLW8, P26950, P45680, Q9AJ64, O53379, Q56978, Q0SYY3, P62605, Q2FUX3, P9WGU1, P72139, Q07297, Q57HS2, P26403, B4TNU6, P0A569, Q1R4E1, Q0PAS1, C3PCX2, Q9AJ75, P0AB35, P9WG11, P27833, P11089, Q6GDG4, P9WQP1, P9WJA3, Q7A3D7, B4SZ40, P26406, A8G841, P0DOA7, B5QVI4, P18194, Q73DZ5, B0RVK4, P0AB37, P9WGU0, B7MH57, Q06968, Q6G636, P9WIR7, Q9ZGM0, Q6GDN3, P0AAA8, P37746, Q0SYY4, P9WJD7, B5XYX5, P0C109, Q63GD0, O67998, P33792, Q0P9X8, Q1CNJ1, Q06970, Q31SH3, P9WMK1, P60665, Q6G6A8, B7NTE8, Q07024, P9WLS5, P9WNK4, P27828, P0A3P1, Q7A6D2, Q04974, Q04976, A1VZQ4, A4TRB6, Q06982, Q3YTH5, P9WPE7, Q4A122, Q79ZY3, A8A6P9, Q48476, P19478, O32629, B5BIU1, P0A3P2, A8Z0C1, O66256, O31822, Q6F7F9, B5BIU3, Q06983, P18012, P9WK61, Q05852, Q5HDQ9, A9R8J0, Q06951, P18164, P44935, Q7MYM6, E4QEX4, B9DQ98, P16665, Q8FVC3, Q57254, Q66G07, P02975, Q6G6A5, P9WQN9, Q5HD54, Q8NV83, B1LLW7, Q50864, Q92BW7, Q83AF7, B4F1W8, P0C0J7, Q5HQE7, P37917, Q83BT6, P9WMK0, P0AC79, E3PPC4, P18014, J714B7, Q6GDU6, Q53587, Q04866, P52642, Q48754, P14727, B5QVI6, Q9LBG3, P31495, Q83F59, P9WN15, P50927, P0AC78, P0CK93, B2TT54, P9WQP3, Q5HLD1, P31784, Q6CZF1, Q8Z5I4, P9WMI7, O30620, B7UNB2, P11657, P0DJH1, P07643, Q6U1I3, P50928, A7FD62, P11312, Q03947, P0C2T2, Q8CR67, Q5HCY4, O33789, P37748, Q83AX3, P68641, A1AHW3, Q9KKA3, Q6G2B2, P29721, Q9RNC7, Q84I68, B7M5E2, P04740, Q54150, P9WQB1, P77682, P16952, P0AG02,

P0A236, Q83A32, P21762, Q1CNJ0, Q2YLR6, Q9S3N1, P19649, F7YJG6, Q1RGK9, C4ZZ62, P02973, P9WI55, P9WPE5, P43413, Q7BQ98, A9MXG6, Q56083, Q2YIU6, P26276, Q8FBP8, P05430, Q8IIA1, P29720, Q9R2W4, P29697, B1LLW6, P33781, A7X6T9, P9WNK5, Q9S5G3, P46861, B5BIU2, Q00329, Q579D9, P0C0B3, P27835, P0CL66, P54166, P29724, Q04972, P0A3N4, A8A6Q0, Q06971, Q7A377, P9WK45, Q06963, Q83D73, Q8Z396, P0A1P4, Q9ZDH0, P27951, O33953, O31178, A6U0C2, P38369, Q45207, Q9F9F2, Q1CNI9, Q06974, Q8VSC3, Q06277, Q7DBF3, Q9HTB6, A7FD61, P27243, P43112, P45430, B6I4D1, Q8KQL6, Q2FI60, P37761, G3XD61, Q52764, B1IWA5, P06179, P18011, B5XK69, Q8DR60, P55293, P43109, P37742, Q45214, Q661N6, B7LU62, P9WIG7, A5IRJ3, P55294, P37749, Q9KH57, Q9L6R7, P0A2K7, Q03946, P9WMU1, Q5LGZ8, P37745, P43110, P37755, P0A687, Q9X6B1, P95730, P96989, Q8CPR3, P26391, P37750, Q04I02, B6I4D2, P0AEP6, Q2FDT8, Q53020, Q9S5G4, P37763, Q9RND2, P26405, P9WIG4, Q63K34, P37792, Q83EK8, A0R9F0, B0RVL0, P71241, P0A5B8, B5FN86, P25733, Q2FV52, P29723, P9WG64, Q46769, P21876, P26404, P9WIG5, P26949, B5EZ53, P0DJ01, B7H9Q4, P0C7J0, P26388, P50929, Q8ZAE1, Q3KMQ9, Q2YWD9, P9WJD9, P9WGM7, P61888, P29228, Q48478, P9WMU0, Q02192, P0AG00, P18195, Q65IA4, P37780, Q9XC60, P50930, B7LU61, P0C0Z7, Q5HCY1, P02974, Q9L5X1, P31782, Q45215, Q05347, Q03084, Q63K37, B5FN87, P0DH58, Q8NXC3, Q51832, Q8KIU8, P16624, A6TGI3, Q5ZXP3, Q6GDN1, Q49575, Q9L5X0, P9WGE7, Q45212, P37781, G3XD23, Q9X6B2, B5QVI5, P15921, Q81YW9, P26392, P0DMP6, P50931, C0Q3A6, P16625, P60157, Q8FDQ2, P0DF61, P23504, P11000, P0A235, B2TU00, P26948, C3LHC1, P0CL67, C1EWE6, P37759, P67066, P0A3N5, Q8Z395, P48219, Q5HL49, Q53047, P0A4G3, Q53781, P0A5N3, P37784, Q8Z389, Q63K35, B7JNE4, B7JIT8, A8FED1, Q6E7F4, Q9L6R4, Q7PA29, B5L3X1, P48214, Q8CMZ9, P33406, P31304, Q2G2J2, P37751, P26395, Q8ZAE4, Q0SND0, G3XD94, Q9HUG6, P22940, Q9S642, P67067, P22882, B5L3F2, G4WJD4, Q4A0G5, P0C0J8, P42363, Q6G723, P36667, Q05342, Q1CBP2, Q45010, P31496, Q83BS0, P37916, P37777, Q3YVH0, O52972, A8ACU6, P24301, A7IY64, P0DJ00, Q9L5W9, Q2G2U9, Q4KXC9, P26471, A8ACU5, Q9ZLT1, P37918, P80369, O32270, P26394, A9R8I9, A0QU51, B7MH58, P12834, Q2YZ63, P26493, P0DF60, A6QES8, P43111, Q48479, A7ZTZ6, P55980, Q02938, P20148, P17915, Q2SYI1, Q8XAS7, P9WQP0, B7L952, P69050, P0A3L9, Q81QT1, P9WIN9, P13367, Q8KQC3, Q50863, B1JPZ9, A1VYV6, Q04973, P85410, Q2MGH6, Q7VJ79, P37457, O06052, B1IWA6, P24428, B1MHR6, Q9ABR0, Q07408, P80582, P29230, Q56902, B7MR14, P26926, Q04975, P13415, Q8A2Z5, P57041, B7L953, Q05861, P35272, P33548, J9W7B2, Q8P120, P0A5Q3, P31781, Q49536, Q56903, A8ACU7, P94851, Q4L524, O06653, B1V8K7, E6MXW0, Q8XAQ3, P46729, B7NF99, P0A2U4, A0A0H3MGR5, Q9AHT6, P9WNF5, P37779, Q49537, Q2FE11, B7M5E0, Q83ES6, B7HU46, P9WI41, O30405, Q52657, Q8FBP9, P46730, Q1R4E2, Q326Z6, A0A0H3M3S8, Q99ZN9, P42364, P61887, Q49538, Q2FVC1, A7MQI6, P9WNB1, A9VSQ8, P9WHZ3, Q9A9H3, Q08137, P56258, P46731, B2VG51, Q03945, P9WK44, P0DC90, Q9KIJ3, P55254, O85341, Q9ZB73, B7UNB3, P9WNQ7, Q2YWW6, Q6GDU9, Q826C5, P9WP33, B1XAG6, P46732, Q7MYM5, P65645, O07750, Q5XC63, Q9CFZ5, P26393, P0DMP7, Q79FB3, A8A6P8, P9WNR7, Q6GI67, Q6G6I3, Q06952, P9WQB0, A9R8J1, P12809, A9MJ16, Q9LAB5, Q49803, Q49588, P0A4G4, B0RVK9, P26389, Q83AH2, B5YY43, P9WNK3, Q49WE6, Q8NUV4, Q49VP4, Q00488, B5EZ52, P58248, Q57HS3, Q8X8T3, A5U990, P9WGT7, P31305, P44914, Q5JBG6, Q9KW51, B1IWA7, P0DOA6, B7IW03, P18159, Q2FE05, P13719, A9MJ17, A1KJU9, B4TB26, Q51473, P9WK60, P46024, P0A4V7, P37760, Q58YV9, Q99RE2, B2K060, P0A567, A7GKY0, Q2YW66, Q99RD4, P0C934, B5RFR1, P21160, B4SZ39, P72138, P24094, P29725, Q49771, P0C8S3, Q9HZ76, Q7A3K7, A1AHW4, P54925, A7X0P5, Q5HD61, Q6G6H5, P19993, Q8XAR8, Q50397, Q5PKK8, Q9ZGM1, Q9ZJ31, O31357, P9WIN6, P37778, A8G840, Q8CN38, Q6CZF0, P9WP32, Q2FZP7, P41484, Q3S2Y1, P24093, Q5PKK9, P0A4V5, B0RVK6, Q83EL0, Q72U69, P0C223, P9WIN7, P37744, Q3IUJ1, Q4L9R5, Q8FBP7, P9WNZ7, A6QFM7, P9WIM6, P77293, P43313, B5EZ54, P0C2T1, Q329X2, Q7A3J9,

T2GP47, Q45011, Q5XDI6, P55253, Q329X1, Q9ZCX6, Q7MYM4, P0C1D7, Q99V75, P9WIM7, Q9JRN5, Q68770, B5RFQ9, Q2YKY9, Q83IX6, Q9CCP6, P9WK74, Q83CY8, Q8P280, P0C7J4, Q83PH8, Q7DBF7, B1JPF1, P0A647, Q6GAR0, Q50703, Q51366, P9WNB3, B4TB27, P19361, P29229, A5U2B3, P0A5J1, P0A3U8, P0A4G2, P55257, A9MXG7, Q79FU3, B4TB25, P40136, Q3S2Y2, Q6FFS6, Q56598, Q93GW2, B7MR15, P14062, P21875, Q01411, A0A0H3M9Z0, P17953, P9WNF3, P27830, B7UNB1, Q5HLD2, C6DHE2, Q9ZKJ5, Q4L8Y7, P9WIB5, Q56623, P19421, C4ZZ61, P9WQP2, Q45206, O85342, P31502, P25393, P0A669, Q66251, C0Q3A8, Q49WH7, B4TNU5, P9WPS9, Q9ZH99, Q9A1S2, Q57301, P35635, B1JPZ8, Q06947, Q45209, P37753, P9WK65, P9WPE4, O52957, Q52938, A7ZTZ8, P9WIB4, Q8ZAE3, Q06972, A9WNA0, Q56127, Q06953, O88005, P37458, P31951, Q8FBQ3, P62586, A0QWU8, P15599, Q05868, P18481, B2TTZ8, Q79FW5, P0AAA7, Q06981, Q48485, P0DMD0, P37747, G4WJD3, Q1CBP1, A5U3Q3, A1JI79, P42216, P9WK75, O34194, P9WQN6, Q9JRN7, Q31UI9, P9WJQ1, A7MQI7, P15488, Q48481, P0DC91, P37785, P19422, B2K059, Q05862, A7FD60, P42217, P0A0V0, P25734, P9WQN7, O83346, Q329X3, P9WJY7, A7ZTZ7, P11933, Q5L7M8, Q8DPY9, P68667, P60533, Q8ZAF1, O52956, Q8ZAF0, P0C7U7, P46733, P0A5P3, P0A619, Q83DJ3, A1AHW2, P0A5P9, Q8XAQ5, P04953, Q56872, Q2YKV1, Q2G1T6, O34191, Q6G2B4, P9WQN8, B7L8D5, A9R9H4, P9WK55, P0A5N9, P9WG65, Q5HLV2, Q0SYY5, P9WI01, B5YY42, P19528, Q7BJX9, Q53107, Q2YW63, D3QY10, Q6G2B3, A1KQD8, B3FN88, A4TSQ1, P42218, P15598, P08180, Q4UNE0, Q1CBP0, P9WHW9, B5RFR0, Q00045, Q89ZX0, Q00474, Q8NUU9, P26879, Q9R3F2, Q83CP9, Q8Z397, Q9X6B0, Q7BHI8, P23033, Q03155, Q9AJ83, B6I4D0, P0A5Q7, B2TTZ9, Q00046, A4Q8F7, P61711, Q45208, P0A521, Q6FYW8, P94217, A8G842, P69957, P18010, P26194, O51401, Q52658, Q8ZAF2, Q81U45, Q31UJ0, P57039, Q8X7P7, P26397, Q47592, P9WPE6, P46815, P38016, B1XAG4, P69958, P0CAX7, O32606, P58827, Q9AJ37, B7LU63, O33075, Q3YVG9, Q83E37, O31314, P26398, Q2SYH7, Q05433, A0R006, Q83E09, Q83IX5, P21207, P9WIP0, P9WIR0, P80069, Q9AJ79, Q0TAS9, P9WIM8, P26880, P02970, O30511, P14168, G3XD01, P24251, B4TNU7, Q8VQ99, C6DHE4, P23995, P9WIP1, P9WIR1, P46842, Q9AJ77, Q8Z386, P9WIM9, P26881, P14190, C5W022, P26402, P27829, P0ABW7, B7NTE9, P31631, Q66G05, P69960, P0A5Q5, P9WIR3, P9WIR6, Q9AJ80, A9MJ15, P0C873, Q7ARC3, P14191, P18009, Q99191, P27832, P9WPH9, C4ZZ60, Q7A423, P27836, P15917, B2RHG2, P25732, Q48919, Q9AJ82, B5FN88, P68588, P37919, Q6E7F2, D2AJU0, P26400, B2K058, P9WJD8, B7MH59, Q6GED5, B7NFA0, P42502, B2RHG4, P9WIR2, Q9F9L1, Q9AJ63, Q5PKK7, P69966, P9WIZ7, P21982, A6QK59, Q50862, Q8XAQ8, P9WNK7, P45341, Q2FV55, P0AC80, P23994, P9WIN8, P80200, Q9ZJD1, Q92JP8, Q8DVU8, P0A5Y3, Q68X15, P52616, P99160, Q03584, B5YY41, P0A565, Q0TAT1, Q9KJT6, Q077R2, P42213, Q83A83, P55746, P56876, Q4UNI5, Q1RJI4, P9WGT6, Q8YD01, P13253, P60158, Q83DP8, B7M5E1, P9WNK6, Q3YVG8, Q97PA9, Q57HS4, Q47334, Q03490, P16626, P37915, Q9ZD49, Q92ID4, Q81TU1, P9WKW3, P11764, Q4L980, Q56128, B1XAG5, Q6E7F1, B7NTE7, Q83AY0, A4WG18, Q8X8T4, P46841, P60532, Q04971, Q9AJ81, Q4UM04, P69965, P44067, O51941, Q5HCQ9, P26401, Q0TAT0, P9WIQ7, B7N288, P36429, B4SZ38, Q9S5G5, Q7MXK0, P07889, B9J2U2, Q92JF7, P13422, P31522, Q83CZ8, Q06969, Q7A2K6, Q48475, A4TRB5, A0A0H2VDN9, B7NF98, Q53782, A9MXG5, Q01410, Q48899, P09239, Q6HNU4, Q3L8P3, Q83DN9, P68589, P34001, Q06973, Q79ZW0, Q03583, Q66G06, P9WNK2, Q1R4E3, Q7A2K8, Q6CZF2, Q9ZN40, O85343, P42384, Q5HH69, P0C1U6, P0AB36, P31527, Q48456, P05431, P18013, P26396, Q05032, P51836, Q9CNG8, Q99RX4, Q8Z388, P65301, A0Q4N6, Q00330, P76372, P0A5P5, A4TRB4, P0A5I9, и P37741. В каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot P37741 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в

записи Uniprot как «P37741-1».

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой грибковое заболевание. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из аспергиллеза, кандидоза, кокцидиомикоза, инфекции, вызванной *Cryptococcus gattii*, онихомикоза, микроспоридиоза, мукомикоза, пневмоцистной пневмонии, споротрихоза, бластомикоза, инфекции, вызванной *Candida auris*, инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, грибковой инфекции глаз, включая кератит и эндофтальмит, гистоплазмоза, мицетомы, дерматофитии, включая дерматофитию стопы, дерматомироз гладкой кожи и таларомикоз.

В некоторых вариантах осуществления РАА получают из гриба. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*, включая *C.albicans* и *C.auris*, *Coccidioides sp.*, *Cryptococcus gattii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Sporothrix sp.*, *Blastomyces sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma sp.*, *Talaromyces sp.*, включая *T.marneffeii*, *Anncaliia algerae*, *A. connori*, *A. vesicularum*, *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Microsporidium ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema ocularum*, *Pleistophora sp.*, *Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Vittaforma corneae*, и *Tubulinosema acridophagus*.

В некоторых вариантах осуществления РАА представляет собой антиген грибов. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из антигенов, имеющих следующий уникальный и стабильный идентификатор записи UniProt (см. https://www.uniprot.org/help/entry_name): P87020, P43588, Q9UQY2, A6ZTR3, C5P230, Q1E3R8, B3STN5, Q4WMJ7, Q03392, Q08723, O13834, O94275, P20967, B2ZRS9, Q9XZV1, E9RCR4, P15873, Q9P7S2, P53549, E9CX44, O74531, P53119, Q95WA3, Q4WMJ1, P0CB51, Q12377, P33298, P46589, O74783, P40985, Q95WA4, Q4WMJ9, Q59L12, P38204, O42931, Q1E8D2, Q09855, P24814, P0C016, Q4WMJ8, G1UB63, Q03280, P41836, O74623, P87060, A4GYZ0, P39940, Q4WMJ0, Q5A0X8, Q9UT05, O14250, O60022, Q5AB48, E9R9Y3, P0CH07, Q9P3U4, Q59XX2, P0CX83, O59770, Q9USX1, Q5F2J0, P46984, P0CH09, P38199, P50142, O74440, Q10329, Q00746, O60182, Q4WMJ5, P38764, Q9USS7, Q00022, Q9US13, Q9UT97, P06104, Q5ABZ2, Q92211, P40016, Q1K9C4, Q03834, Q04062, P38624, O00103, P0C7N7, Q04638, P38766, O60106, P25847, P87048, P25451, O00102, O74111, Q9US46, P35178, P38109, P25336, P0CH06, P23724, P21734, Q8X082, Q5AL03, P05759, Q10435, P32454, P0CH08, Q12417, P52492, Q3E833, P40034, Q06103, P38202, P36049, Q0C9L7, P21242, P15731, O14170, P36132, P53953, O14099, P53874, Q0C9L6, Q9USQ9, P0CG72, P25375, P38203, P38200, P34247, O42721, Q05583, P50086, Q08562, O94579, O74349, P52286, P38201, P0CW95, P85437, P40303, Q09765, Q09682, Q04781, Q9Y709, O94264, Q12018, Q03071, O43063, P23566, O94393, P35728, P40482, Q10311, P38205, F2Z266, P25043, P38820, P40555, C5P3X6, P32565, O74549, O13959, Q5AMT2, Q01939, P0CG63, Q92462, P53152, Q12250, O13685, P38630, O43069, P40302, O42646, Q09841, P29469, P38886, P22515, P38629, P38862, P30657, Q02159, P30656, P39014, P41878, P46595, Q08273, P53323, O14126, O94609, P33297, P33310, P50524, P33296, P23639, Q01532, P36612, P52490, P40327, P33311, P32496, Q99344, P32379, P07267, P23638, Q9P7R4, P33299, Q2UNX8, P20606, P52491, O74445, P00729, P18239, P28263, O94517, Q8TGE0, O94672, O74810, O74894, O13807, P37898, O13731, P21243, P36113, O74873, P15732, Q9UTG2, Q0C9L4, O74762, P19812, Q09720, P0CW94, Q9UUI5, Q07963, O14326, Q0C9L5, O42897, P33202, P22141, O74983, P15303, P54860, O75004, O13790, Q10335, O60152, P30655, Q8TG42, P0C8R3, Q5AJC0, Q03705, P15646, P40825, Q9C1X4, Q9Y7T8,

Q9HFP8, Q01475, Q9UTN8, O94444, и Q9Y818. В каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot Q9Y818 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в записи Uniprot как «Q9Y818-1».

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой заболевание, вызванное простейшими. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из акантамебного кератита, африканского трипаносомоза, птичьей малярии, бабезиоза, бесноитиоза, бластоцистоза, болезни Шагаса, криптоспоридиоза, циклоспориоза, дисентамебиоза, лямблиозов, гистомоноза, малярии, инфекционного иммунитета, энцефалита, вызванного амёбой *Sappinia*, трипаносомоза, токсоплазмоза, трихомоноза и трипаносомоза.

В некоторых вариантах осуществления ПАА получают из простейших. Например, в некоторых вариантах осуществления ПАА выбран из группы, состоящей из *Acanthamoeba*, *Trypanosoma sp.*, включая *T.brucei*, *T.cruzi*, и *T.evansi*, *Plasmodium sp.*, включая *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, *P.knowlesi*, *P.relictum*, *P.anasum*, и *P.gallinaceum*, *Hemoproteus sp.*, *Babesia sp.*, *Besnoitia sp.*, *Blastocystis sp.*, *Cryptosporidium sp.*, включая *C.parvum* и *C.hominis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia so.*, включая *G.lambliа* и *G.intestinalis*, *Histomonas meleagridis*, *Sappinia sp.*, включая *S.diploidea* и *S.pedata*, *Toxoplasma gondii*, и *Trichomonas vaginalis*.

В некоторых вариантах осуществления ПАА представляет собой антиген простейшего. Например, в некоторых вариантах осуществления ПАА выбран из группы, состоящей из антигенов, имеющих следующий уникальный и стабильный идентификатор записи UniProt (см. https://www.uniprot.org/help/entry_name): A0A074T1L1, A0A0S4KF97, A0A0S4JQZ4, A0A0S4JAS1, A0A0S4J2H8, A0A0S4J8R3, A0A0S4IP92, A0A0S4IVI6, A0A074SMM4, A0A0S4JU95, A0A0S4JU2, A0A0S4J2G0, A0A0S4JKP3, A0A0S4JNU2, A0A0S4J4S8, A0A0S4J1D6, A0A0S4JJ69, A0A0S4JQW3, A0A0S4KGR9, A0A0S4J0S0, A0A0S4IJQ6, A0A0S4J021, A0A0S4JLK8, A0A0S4JET1, A0A0S4IM54, A0A0S4JTM6, A0A0S4JEP5, A0A0S4IXR8, A0A0S4J1A6, A0A0S4IT85, A0A0S4JB95, A0A0S4IP11, A0A0S4JG58, A0A0S4J014, A0A0S4JAG3, A0A0S4JBV9, A0A0S4IMD0, A0A0S4KGC5, A0A0S4IKB9, A0A0S4JMF9, A0A0S4JX3, A0A0S4IVI8, A0A074T0F7, A0A0S4KMS7, A0A0S4IQ67, A0A0S4JAF7, A0A0S4J3C2, A0A0S4J897, A0A0S4J998, A0A0S4JAD5, A0A074SUM1, A0A0S4ITE7, A0A0S4IJN2, A0A0S4KHF9, A0A0S4J6W7, A0A0S4J872, A0A0S4JS05, A0A0S4JQZ0, A0A074TVK6, B6DTN7, A0A0S4KLY4, A0A0S4JS11, A0A0S4J353, A0A0S4IXE4, A0A0S4J7G3, A0A0S4J4W4, A0A074T0B9, A0A0S4IXG7, A0A0S4IVU4, A0A0S4JB29, A0A0S4IIQ2, A0A0S4JB24, A0A0S4J5S1, A0A0S4IZD9, A0A074T0J3, A0A0S4JL29, A0A0S4IR72, A0A0S4JB58, A0A0S4JBI6, A0A0S4IL58, A0A074STG0, A0A0S4JJQ5, A0A074T2W9, A0A0S4JBM4, A0A0S4IXS4, A0A0S4JXN2, A0A0S4ILC9, A0A0S4IW93, A0A0S4JIN3, A0A0S4KK21, A0A074T0J7, A0A0S4JD35, A0A0S4IS00, A0A0S4JBS2, A0A0S4J5K3, A0A0S4J654, A0A0S4IJS0, A0A0S4J299, A0A074TCC9, A0A0S4J4B4, A0A0S4J0N5, A0A0S4IRK3, A0A0S4JNX5, A0A0S4J9S4, A0A0S4JUB6, A0A0S4JDR2, A0A074T1I3, A0A0S4J954, A0A0S4KLL4, A0A0S4KEG2, A0A0S4J8T9, A0A0S4JJV0,

A0A0S4JF82, A0A0S4J7H1, A0A074TWU5, A0A0S4JF41, A0A0S4JFA0, A0A0S4JS89, A0A0S4JE28,
 A0A0S4KFY6, A0A0S4J5C1, A0A0S4J603, A0A074T241, A0A0S4IL47, A0A0S4J985, A0A0S4IT79,
 A0A0S4JHS5, A0A0S4JCG7, A0A0S4KQ64, A0A0S4JQ27, A0A074SLI8, A0A0S4J840, A0A0S4JIC5,
 A0A0S4KEN7, A0A0S4IPW7, A0A0S4IR61, A0A0S4IS67, A0A0S4IMD6, A0A074SV31, A0A0S4JEJ4,
 A0A0S4KIF1, A0A0S4JD68, A0A0S4JLC0, A0A0S4JTS4, A0A0S4JNW2, A0A0S4JRC8, A0A074SKW9,
 A0A0S4IZX6, A0A0S4JHE0, A0A0S4JT29, A0A0S4JSD2, A0A0S4J100, A0A0S4J3U1, A0A0S4IMY9,
 A0A0S4JMU5, A0A0S4J9N3, A0A0S4IVH1, A0A0S4JQW5, A0A0S4ISI2, A0A0S4JAQ6, A0A0S4JC49,
 A0A0S4JDY8, A0A0S4JN05, A0A0S4ILK6, A0A0S4JHG5, A0A0S4KGV4, A0A0S4J5I5, A0A0S4IQA7,
 A0A0S4IV27, A0A0S4JAM9, A0A0S4JJG5, A0A0S4JQB6, A0A0S4JLH4, A0A0S4IVN7, A0A0S4JEZ5,
 A0A0S4IM08, A0A0S4IH88, A0A0S4JLB2, A0A0S4JEE7, A0A0S4IVX6, A0A0S4IU55, A0A0S4IN83,
 A0A0S4IZ03, A0A0S4IVV6, A0A0S4KEL3, A0A0S4ISG8, A0A0S4JVI0, A0A0S4IHK7, A0A0S4JC54,
 A0A0S4IKB3, A0A0S4J7S2, A0A0S4JD74, A0A0S4JQ06, A0A0S4J746, A0A0S4JA77, A0A0S4JF29,
 A0A0S4JAE3, A0A0S4JFY5, A0A0S4JMQ7, A0A0S4J7Q5, A0A0S4J1U3, A0A0S4KK93, A0A0S4IHU9,
 A0A0S4J2L4, A0A0S4ITD5, A0A0S4J7Q7, A0A0S4JP32, A0A0S4IWS5, A0A0S4JB17, A0A0S4ILT2,
 A0A0S4JLL8, A0A0S4JDS1, A0A0S4JBL4, A0A0S4JU85, A0A0S4JRD7, A0A0S4J2K2, A0A0S4IU91,
 A0A0S4IXT3, A0A0S4KJT6, A0A0S4JFC9, A0A0S4JNK9, A0A0S4JV99, A0A0S4JVN7, A0A0S4J113,
 A0A0S4JAQ3, A0A0S4IXN5, A0A0S4ILX2, A0A0S4IQE4, A0A0S4KF94, A0A0S4JEZ2, A0A0S4IK14,
 A0A0S4KEC2, A0A0S4JE78, A0A0S4IND6, A0A0S4J3T7, A0A0S4JTK3, A0A0S4JJF0, A0A0S4IMB0,
 A0A0S4JL12, A0A0S4IQP3, A0A0S4JV52, A0A0S4ITN5, A0A0S4J2M0, A0A0S4IX99, A0A0S4J6B1,
 A0A0S4J0U7, A0A0S4IMZ0, A0A0S4J7H0, A0A0S4JF05, A0A0S4JGN7, A0A0S4KK37, A0A0S4JDT0,
 A0A0S4JS26, A0A0S4JD14, A0A0S4ITR1, A0A0S4J0H7, A0A0S4J260, A0A0S4JWD6, A0A0S4J8Q8,
 A0A0S4JE04, A0A0S4JNM8, A0A0S4J7L5, A0A0S4JP43, A0A0S4J3A2, A0A0S4IXY3, A0A0S4J419,
 A0A0S4J0Z0, A0A0S4IY44, A0A0S4JRN5, A0A0S4KHD7, A0A0S4J0F0, A0A0S4J4L7, A0A0S4J539,
 A0A0S4J3Q1, A0A0S4J542, A0A0S4IL46, A0A0S4KL26, A0A0S4JEG7, A0A0S4JVS2, A0A0S4KP55,
 A0A0S4J0G9, A0A0S4JJ63, A0A0S4IP14, A0A0S4J8P6, A0A0S4J2R4, A0A0S4J761, A0A0S4IJN8,
 A0A0S4JSG5, A0A0S4IP99, A0A0S4JHM1, A0A0S4IN27, A0A0S4KEC0, A0A0S4JSC5, A0A0S4J4G2,
 A0A0S4JAN4, A0A0S4JEP2, A0A0S4J9M5, A0A0S4ISU4, A0A0S4J604, A0A0S4ILR7, A0A0S4JGL5,
 A0A0S4J0K0, A0A0S4JSB8, A0A0S4JLZ0, A0A0S4J0Q7, A0A0S4IVU5, A0A0S4J1U5, A0A0S4IQP4,
 A0A0S4IT62, A0A0S4JUR5, A0A0S4IU73, A0A0S4J6B0, A0A0S4JCX5, A0A0S4JCT9, A0A0S4J2U8,
 A0A0S4KJA7, A0A0S4J8U4, A0A0S4JS12, A0A0S4JWB3, A0A0S4ISN8, A0A0S4JDX7, A0A0S4J592,
 A0A0S4IU40, A0A0S4IJ71, A0A0S4J3B3, A0A0S4JCC6, A0A0S4JAU0, A0A0S4J360, A0A0S4JG36,
 A0A0S4JNL2, A0A0S4IWB9, A0A0S4J805, A0A0S4JMG0, A0A0S4JG17, A0A0S4J206, A0A0S4J4C3,
 A0A0S4ILW5, A0A0S4KIB1, A0A0S4JZB5, A0A0S4IR85, A0A0S4IVQ8, A0A0S4JSH3, A0A0S4KIR5,
 A0A0S4JK76, A0A0S4IZC7, A0A0S4JSA1, A0A0S4JJG7, A0A0S4IMS3, A0A0S4IY39, A0A0S4IWU0,
 A0A0S4J4P0, A0A0S4JEG9, A0A0S4IW61, A0A0S4ITN3, A0A0S4J2P7, A0A0S4IS41, A0A0S4KMOV2,
 A0A0S4J278, A0A0S4JVZ3, A0A0S4JU20, A0A0S4JPM5, A0A0S4IRQ2, A0A0S4JTY6, A0A0S4J8I4,
 A0A0S4J2V2, A0A0S4IVC7, A0A0S4IZW2, A0A0S4JHI2, A0A0S4JU35, A0A0S4J6M1, A0A0S4JMU7,
 A0A0S4JLM8, A0A0S4JMV1, A0A0S4JEK1, A0A0S4J5X0, A0A0S4JL76, A0A0S4JJI3, A0A0S4JPN6,
 A0A0S4J254, A0A0S4IQI0, A0A0S4KK75, A0A0S4JEX0, A0A0S4JEH8, A0A0S4IV96, A0A0S4JFV3,
 A0A0S4IZX5, A0A0S4KIT5, A0A0S4JAW7, A0A0S4IIS0, A0A0S4J5A0, A0A0S4KHE4, и A0A0S4IUK8. В

каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за

которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot A0A0S4IUK8 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в записи Uniprot как «A0A0S4IUK8-1».

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой паразитарное заболевание. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из эхинококкоза, амебиаза, анкилостомоза, ангиостронгилеза, анизаккиаза, аскаридоза, балантидиоза, гранулематозного амебного энцефалита, байлисаскаридоза, шистосомоза, капилляриоза, клонорхоза, цистицеркоза, дифиллоботриоза, филяриатоза, энтеробиоза, фасциолеза, фасциолез, гнатостомоза, гетерофиоза, гименолепидоза, лейшманиоза, описторхоз, лоаоза, онхоцеркоза, парагонимоза, саркоцистоза, тениоза, токсокароза, трихинеллез и трихуриоза.

В некоторых вариантах осуществления РАА получают из паразита. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из *Echinococcus sp.*, включая *E.granulosus* и *E.multilocularis*, *Entamoeba histolytica*, *Ancylostoma sp.*, включая *A.brazilense*, *A.caninum*, и *A. ceylanicum*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus sp.*, включая *Angiostrongylus cantonensis*, *Ascaris sp.*, включая *A.lumbricoides* и *A.suum*, *Balantidium coli*, *Balamuthia mandrillaris*, *Baylisascaris procyonis*, *Schistosoma sp.*, включая *S.mansoni*, *S. haematobium*, и *S. japonicum*, *Capillaria hepatica*, *Capillaria philippinensis*, *Clonorchis sp.*, *Taenia sp.*, включая *T.solium*, *T.saginata*, и *T.asiatica*, *Diphyllobothrium sp.*, включая *Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium sp.*, *Dracunculus medinensis*, *Enterobius vermicularis*, *Fasciola sp.*, включая *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski*, *Gnathostoma sp.*, *Heterophyes heterophyes*, *Naegleria fowleri*, *Onchocerca volvulus*, *Paragonimus sp.*, *Sarcocystis sp.*, *Strongyloides sp.*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, и *Trichinella sp.*

В некоторых вариантах осуществления РАА представляет собой паразитарный антиген. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из антигенов, имеющих следующий уникальный и стабильный идентификатор записи UniProt (см. https://www.uniprot.org/help/entry_name): B6KAM0, P90661, Q8IE47, P14593, P18269, Q4U9M9, P23253, P13826, P50498, P04934, P13828, P13814, P50490, P19597, P02897, P02890, P09792, Q02752, P18270, P06914, P15714, P08569, P68874, P06016, P08515, Q8MZJ8, P15964, P08676, P22622, P08677, Q25540, P02892, P87020, P42665, P18271, P13815, P20287, Q96175, P35661, P08418, P29030, P62884, P67877, Q07828, P50491, C6KTB7, P04926, P02894, Q9TY95, Q5F2J0, Q03400, P08675, Q95WA4, Q9F9F2, P35666, Q9AJ37, Q8IE95, P09841, Q95WA3, P04922, P50492, P08672, Q05870, P05691, Q25619, P26332, Q03994, P08673, P19260, P06015, P31008, P17503, P16445, P02893, P67878, P15744, Q9XZV1, P08307, P21849, P32072, P69192, P22545, Q8I5D2, P08674, P14223, Q4UNE0, P61074, Q4FX73, P22621, P26694, P54190, Q25306, P13399, Q01443, P02898, Q4UM04, P81860, Q8IKW2, P26624, P06915, P50489, Q4UNI5, Q7KQM2, P02891, B6KV60, Q03110, P21303, P62883, B3STN5, и P23093. В каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot P23093 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в записи Uniprot как «P23093-1».

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой прионную

болезнь. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Крейтцфельда-Якоба (CJD), включая ятрогенный, вариантный, наследственный и спорадический подтипы, фатальной семейной бессонницы (FFI), синдрома Герстмана – Штраусслера – Шейнкера (GSS), куру и варибельной протеаза-чувствительной прионопатии (VPSPr).

В некоторых вариантах осуществления РАА получают из прионного белка. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из PrP^C, PrP^{res}, и PrP^{Sc}. В некоторых вариантах осуществления PrP^C, как в данном документе упоминается, соответствует идентификатору записи Uniprot P04156; белковая последовательность идентифицируется по номеру доступа Uniprot P04156-1.

В некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание представляет собой заболевание, связанное с белковыми агрегатами. Например, в некоторых вариантах осуществления патоген-ассоциированное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, церебральной β -амилоидной ангиопатии, дегенерации ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме, болезни Паркинсона и других синуклеинопатий, таупатий, лобно-височной лобарной дегенерации, FTL D–FUS, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Хантингтона, наследственной деменции британского типа, наследственной деменции датского типа, наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезни Александра, сейпинопатии, семейной амилоидной нейропатии, старческого системного амилоидоза, серпинопатии, AL-амилоидоза, АН-амилоидоза, АА-амилоидоза, диабета II типа, медиального амилоидоза аорты, амилоидоза ApoAI, амилоидоза ApoAII, амилоидоза ApoAIV, семейного амилоидоза финского типа (FAF), лизоцимового амилоидоза, фибриногенового амилоидоза, диализного амилоидоза, миозита/миопатии с тельцами-включениями, пигментного ретинита с мутациями родопсина кошки, медулярной тиреоидной карциномы, кардиального предсердного амилоидоза, гипофизарной пролактиномы, наследственной решетчатой дистрофии роговицы, узелкового амилоидоза кожи, телец Мэллори, множественной системной атрофии, лактоферринового амилоидоза роговицы, легочного альвеолярного протеиноза, амилоидной одонтогенной опухоли (Пиндборга), амилоида семенных пузырьков, вызванного аполипротеином C2 амилоидоза, вызванного аполипротеином C3 амилоидоза, Lect2 амилоидоза, инсулинового амилоидоза, амилоидоза галектина-7 (первичного локализованного кожного амилоидоза), корнеодесмозинового амилоидоза, вызванного энфувиртидом амилоидоза, кистозного фиброза и серповидно-клеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления РАА получают из агрегированного белка. Например, в некоторых вариантах осуществления РАА выбран из группы, состоящей из β -амилоидного пептида (A β ; ссылка uniprot P05067), Tau (P10636), α -синуклеина (P37840), «слитого при саркоме» (FUS) белка (P35637), супероксиддисмутазы (P00441), TDP-43 (Q13148), C9ORF72 (Q96LT7), убиквитина-2 (UBQLN2) (Q9UHD9), хантингтина (P42858), ABri (Q9Y287), цистатина C (P01034), Notch3 (Q9UM47), глиофибрилярного кислого белка (GFAP; P14136), сейпина (Q96G97), транстиретина (P02766), серпинов (P01009 и других), легких цепей иммуноглобулина (P01834 и других), тяжелых цепей иммуноглобулина (P01857 и других), амилоидного белка A (P0DJ18), островкового амилоидного полипептида (амилина; P10997), медиана (лактадгерина; Q08431), аполипопротеина AI (P02647), аполипопротеина AII (P02652), аполипопротеина AIV (P06727), гельзолина (P06396), лизоцима (P61626), фибриногена (P02671, P02675), бета-2

микроглобулина (P61769), кристаллинов (P02489 и других), родопсина (P08100), кальцитонина (P01258), атриального натрийуретического фактора (P01160), пролактина (P01236), кератоэпителина (Q15582), кератинов (Q14533 и других), кератиновых белков промежуточных филаментов (P35908 и других), лактоферрина (P02788), поверхностно-активного белка C (SP-C) (P11686), одонтогенного амелобласт-ассоциированного белка, (A1E959), семеногелина I (P04279), аполипопротеина C2 (ApoC2) (P02655), аполипопротеина C3 (ApoC3) (P02656), хемотаксического фактора лейкоцитов-2 (Lect2) (O14960), инсулина (P01308), галектина-7 (Gal7) (P47929), корнеодесмозина (Q15517), белка CFTR (P13569), и гемоглобина (P69905 и P68871). В каждой из вышеуказанных записей Uniprot последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, представляет собой версию 1, как обозначено в записи Uniprot под номером записи, за которым следует «-1». Это обозначение последовательности уникально и неизменно. Например, в записи Uniprot P68871 последовательность белкового антигена, имеющая отношение к данному описанию, обозначена в записи Uniprot как «P68871-1».

Выборка субъектов

В некоторых аспектах субъекты выбираются как подходящие для лечения с помощью терапии перед началом терапии. В некоторых аспектах описанные в данном документе способы лечения включают стадию выбора подходящих субъектов. В некоторых аспектах описанные в данном документе способы лечения обеспечивают лечение субъектов, которые были ранее выбраны как подходящие для лечения.

В контексте данного документа субъекты, которые считаются подходящими для лечения, представляет собой субъекты, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или ответят на него. Субъекты могут иметь, подозреваться в наличии, быть диагностированы или могут быть подвержены риску заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), как описано в данном документе.

В некоторых аспектах получавший лечение субъект был выбран для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

В некоторых аспектах субъект: (1) выбирается для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA); затем (2) получает лечение CD25-ADC, как описано в данном документе.

В частности, заболевание, характеризующееся ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), может представлять собой солидную опухоль, как описано в данном документе.

В некоторых аспектах субъекты выбираются на основе количества или характера экспрессии CD25. В некоторых аспектах выбор основан на экспрессии CD25 на поверхности клетки в ткани или структуре, представляющей интерес. Таким образом, в некоторых случаях субъекты выбираются на основании того, что они имеют или подозреваются в наличии, подвержены риску наличия или получили диагноз пролиферативное заболевание, характеризующееся наличием новообразования, содержащего или связанного с клетками, имеющими поверхностную экспрессию CD25. Новообразование может состоять из

клеток, имеющих поверхностную экспрессию CD25.

В некоторых аспектах субъекты выбираются на основании того, что у них есть новообразование, содержащее как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки. Новообразование может состоять из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Трег. Новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли. Солодная опухоль может быть частично или полностью CD25-отрицательной и может быть инфильтрирована CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Трег. В предпочтительных аспектах солидная опухоль связана с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль связана с низким уровнем инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как регуляторные Т-клетки. В некоторых аспектах солидная опухоль не связана с инфильтрирующими CD25-положительными клетками, такими как регуляторные Т-клетки; например, уровни CD25-положительных клеток могут быть ниже предела обнаружения.

В некоторых случаях в конкретной представляющей интерес ткани определяют экспрессию CD25. Например, в образце опухолевой ткани. В некоторых случаях определяют системную экспрессию CD25. Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

В некоторых аспектах субъект выбирается как подходящий для лечения из-за наличия экспрессии CD25 в образце. В этих случаях субъекты без экспрессии CD25 могут считаться непригодными для лечения.

В других аспектах уровень экспрессии CD25 используется для выбора субъекта, подходящего для лечения. Если уровень экспрессии мишени выше порогового уровня, субъект считается подходящим для лечения.

В некоторых аспектах субъект определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из опухоли, реагируют с антителами против CD25, как определено с помощью ИГХ.

В некоторых аспектах субъект считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более всех клеток в образце экспрессируют CD25. В некоторых описанных в данном документе аспектах субъект считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 5% клеток в образце экспрессируют CD25.

Лечение сформированных опухолей и уменьшение метастатических опухолей

Было показано, что способы, описанные и проиллюстрированные в данном документе, эффективны при лечении сформированной опухоли у ранее наивных субъектов, а также для уменьшения или предотвращения метастатических опухолей у получавших ранее лечение субъектов.

Соответственно, в некоторых аспектах субъект выбирается для лечения, если у него есть, подозревается в наличии, был диагностирован или подвержен риску возникновения сформированной опухоли, такой как сформированная солидная опухоль. «Сформированная опухоль», как описано в данном документе, может

представлять собой, например, опухоль, диагностированную или идентифицированную у наивного субъекта.

В некоторых случаях наивный субъект является субъектом, которого еще не лечили для снижения иммуносупрессивной активности популяции иммунорегуляторных клеток, как определено в данном документе; например, получавшим лечение антителом против CD25 или CD25-ADC. В некоторых случаях наивный субъект является субъектом, который еще не лечился ADCx25, как определено в данном документе.

В некоторых случаях «сформированная опухоль», как описано в данном документе, может представлять собой рецидивирующую или резистентную опухоль. Например, рецидивирующая опухоль может представлять собой новую или растущую опухоль, идентифицированную или диагностированную у субъекта после периода ремиссии (частичной или полной). Опухоль может быть метастатической или находиться в том же месте, что и первичная опухоль.

В некоторых аспектах субъект выбирается для лечения, если он имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск возникновения циркулирующей опухоли или циркулирующих опухолевых клеток (CTC; Gupta et al. 2006, Cell. 127 (4): 679–95; Rack et al., 2014. Journal of the National Cancer Institute. 106 (5)). CTC могут быть метастатическими клетками или содержать их (т.е. CTC, способные образовывать метастатические опухоли у субъекта).

Субъекты, подозреваемые в наличии, были диагностированы или подвержены риску возникновения циркулирующей опухоли или циркулирующих опухолевых клеток, могут включать:

- (1) субъектов, которые имеют, подозреваются в наличии, у которых диагностирована первичная опухоль с метастатическими характеристиками, такими как высокометастатический прогноз или повышенная экспрессия одного или более биомаркеров метастатического рака (Dawood, S., Expert Rev Mol Diagn. 2010 Jul;10(5):581-90);
- (2) субъектов, которые имеют или подозреваются в наличии одной или более метастатических опухолей;
- (3) предоперационные или послеоперационные субъекты, у которых операция заключается в удалении части или всей солидной опухоли. Как правило, выбранные предоперационные или послеоперационные субъекты начинают лечение не более чем через 4 недели с даты операции, например, не более чем через 2 недели или не более чем через 1 неделю.

В некоторых случаях «метастатическая опухоль», описанная в данном документе, может быть опухолью, расположенной не в том же месте, что и первичная опухоль.

Адоптивный перенос клеток

Как описано в данном документе, авторы данного изобретения наблюдали, что у 2 субъектов с ОМЛ, которые ранее получали перенос стволовых клеток костного мозга, введение ADCx25 приводило к полной ремиссии ОМЛ.

В некоторых аспектах субъект выбирается для лечения на основании того, что он получил адаптивный перенос клеток.

В некоторых вариантах осуществления субъект выбирается только в том случае, если он имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующего ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA); в некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой ОМЛ.

Клетки, перенесенные во время адаптивного переноса клеток, могут представлять собой аутологичные или аллогенные клетки. Перенесенные клетки могут представлять собой стволовые клетки, такие как стволовые клетки, полученные из костного мозга. Перенесенные клетки могут представлять собой иммунные клетки.

Адаптивный перенос клеток может представлять собой трансплантацию костного мозга.

В некоторых случаях субъект выбирается для лечения CD25-ADC только в том случае, если он получил адаптивный перенос клеток за по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев или за по меньшей мере 18 месяцев до введения CD25-ADC. В некоторых случаях субъект выбирается для лечения CD25-ADC только в том случае, если он получил адаптивный перенос клеток за по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.

В некоторых случаях ADC25-ADC вводят выбранным субъектам по схеме применения «один раз в неделю». В некоторых случаях вводимая доза CD25-ADC составляет 10, 20, 25, 27,5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мкг/кг. Например, 30 или 37,5 мкг/кг CD25 ADC можно вводить по схеме применения «один раз в неделю».

Образцы

Образец может включать или может быть получен из: некоторого количества крови; количество сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может включать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; количества панкреатического сока; образца ткани или биоптата, в частности, из солидной опухоли; или клеток, выделенных из указанного субъекта.

Образец может быть взят из любой ткани или физиологической жидкости. В некоторых аспектах образец может включать или может быть получен из образца ткани, биоптата, резекции или выделенных клеток от указанного субъекта.

В определенных аспектах образец представляет собой образец ткани. Образец может представлять собой образец опухолевой ткани, такой как ткань раковой опухоли. Образец мог быть получен при помощи биопсии опухоли. В некоторых аспектах образец представляет собой образец лимфоидной ткани, такой как образец лимфоидной ткани или биоптат лимфатического узла. В некоторых случаях образец представляет собой биоптат кожи.

В некоторых аспектах образец берут из жидкости организма, более предпочтительно из жидкости,

циркулирующей по телу. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови или образец крови. Образец крови может представлять собой выбранную фракцию крови субъекта, например, выбранную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Выбранная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать белые кровяные клетки (БКК), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МПКК) и/или гранулоциты, и/или красные кровяные клетки (ККК). Соответственно, способы согласно данному описанию могут включать обнаружение полипептида CD25 или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или красных кровяных тельцах.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первом диагнозе субъекта или биопсии при рецидиве. В некоторых аспектах образец представляет собой свежий биоптат.

Статус субъекта

Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое животное (например, кенгуру, вомбат), представителя однопроходных яйцекладущих (например, утконоса), представителя грызунов (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышиных (например, мышь), представителя зайцеобразных (например, кролика), представителя птиц (например, птицу), представителя псовых (например, собаку), представителя кошачьих (например, кошку), представителя лошадиных (например, лошадь), представителя свинообразных (например, свинью), представителя мелких жвачных (например, овцу), представителя бычьих (например, корову), примата, представителя обезьянообразных (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), представителя человекообразных обезьян (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект может иметь любую из форм своего развития, например, плод. В одном предпочтительном варианте субъект представляет собой человека. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в данном документе взаимозаменяемо.

В некоторых аспектах субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующего ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), как описано в данном документе.

В частности, заболевание, характеризующее ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), может представлять собой солидную опухоль, как описано в данном документе.

Адоптивный перенос клеток

В некоторых аспектах субъект получил адоптивный перенос клеток, как определено в данном документе.

Статус опухоли

В некоторых аспектах субъект имеет сформированную опухоль, как определено в данном документе. В некоторых аспектах у субъекта подозревают, было диагностирована циркулирующая опухоль или циркулирующие опухолевые клетки, или у него диагностирован или есть риск возникновения циркулирующей опухоли. В некоторых аспектах субъект имеет метастатическую опухоль, как определено в данном документе.

Контроли

В некоторых аспектах целевая экспрессия у индивидуума сравнивается с целевой экспрессией в контроле. Контроли полезны для подтверждения достоверности окрашивания и выявления экспериментальных артефактов.

В некоторых случаях контролем может быть эталонный образец или эталонный набор данных. Эталоном может быть образец, который ранее был получен от человека с известной степенью пригодности. Эталоном может быть набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут быть положительными контролями, в которых, как известно, целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или отрицательными контролями, в которых известно, что целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне.

Контроли могут представлять собой образцы тканей, взятых у людей, которые, как известно, получают пользу от лечения. Ткань может быть того же типа, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от индивидуума можно сравнить с контрольным образцом опухолевой ткани от индивидуума, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от индивидуума, который ранее отвечал на лечение.

В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же человека, что и тестируемый образец, но из ткани, которая, как известно, является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от человека можно сравнить с образцом нераковой ткани.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец клеточной культуры.

В некоторых случаях тестируемый образец анализируется перед инкубацией с антителом, чтобы определить уровень фоновое окрашивания, свойственного этому образцу.

В некоторых случаях используется изотипический контроль. В изотипических контролях используются антитела того же класса, что и мишень-специфичные антитела, но они не иммунореактивны с образцом. Такие контроли полезны для различения неспецифичных взаимодействий мишень-специфичного антитела.

Способы могут включать интерпретацию морфологии и иммуногистохимии гематопатологом для обеспечения точной интерпретации результатов тестов. Способ может включать подтверждение того, что

паттерн экспрессии коррелирует с ожидаемым паттерном. Например, когда анализируется уровень экспрессии CD25, способ может включать подтверждение того, что в тестируемом образце экспрессия наблюдается как окрашивание мембраны с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что отношение целевого сигнала к шуму выше порогового уровня, что позволяет четко различать конкретные и неспецифичные фоновые сигналы.

Способы лечения

Термин «лечение», используемый в данном документе в контексте лечения патологического состояния, как правило, относится к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, торможение прогрессирования патологического состояния и включает снижение скорости прогрессирования, задержку прогрессирования, регресс патологического состояния, ослабление патологического состояния и лечение патологического состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры (т.е. профилактика, предотвращение).

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозировки, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Аналогичным образом, термин «профилактически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к тому количеству активного соединения или материала, композиции или дозировки, включающей активное соединение, которое эффективно для получения некоторого профилактического терапевтического эффекта, соразмерного с разумным соотношением польза/риск при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

В данном документе описаны способы терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества ADC. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для того, чтобы обеспечить терапевтический эффект у субъекта. Улучшение состояния может заключаться в по меньшей мере улучшении по меньшей мере одного симптома. Фактически вводимое количество, а также интенсивность и график лечения будут зависеть от природы и тяжести протекания заболевания. Выдача рекомендаций по лечению, например, решения по дозировке, находится в сфере ответственности врачей общей практики и других медицинских работников. Субъект мог быть протестирован для определения его права на лечение в соответствии с описанными в данном документе способами. Способ лечения может включать стадию определения того, подходит ли субъект для лечения, с использованием способа, описанного в данном документе.

ADC может содержать антитело против CD25. Антитело против CD25 может представлять собой HuMax-TAC™. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. ADC может представлять собой анти-CD25-ADC и, в частности, ADCX25/ADCT-301 / камиданлумаб тезирин. ADC

может быть ADC, описанным в WO2014/057119.

Лечение может включать введение одного ADC или в дополнительной комбинации с другими видами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от патологического состояния, подлежащего лечению. Примеры способов лечения и видов терапий включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические средства); хирургическое вмешательство; и лучевую терапию.

«Химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, используемое при лечении рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, алкалоиды ядовитых растений, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в «таргетной терапии» и традиционной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: леналидомид (Ревлимид®, Celgene), вориностат (Золинза®, Merck), панобиностат (Фаридак®, Novartis), моцетиностат (MGCD0103), эверолимус (Зортресс®, СЕРТИКАН®, Novartis), бендамустин (ТРЕАКИСИМ®, РИБОМУСТИН®, ЛЕВАКТ®, ТРЕАНДА®, Mundipharma International), эрлотиниб (ТАРЦЕВА®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (ТАКСОТЕР®, Sanofi-Aventis), 5-ФУ (фторурацил, 5-фторурацил, CAS № 51-21-8), гемцитабин (ГЕМЗАР®, Lilly), PD-0325901 (CAS № 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатин(II), CAS № 15663-27-1), карбоплатин (CAS № 41575-94-4), паклитаксел (ТАКСОЛ®, Bristol-Myers Squibb Oncology, штат Нью-Джерси), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо- 2,3,4,6,8-пентазабицикло [4.3.0] нона-2,7,9-триен- 9-карбоксамида, CAS № 85622-93-1, ТЕМОДАР®, ТЕМОДАЛ®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил) фенокси]-N,N-диметилэтанамин, НОЛВАДЕКС®, ИСТУБАЛ®, ВАЛОДЕКС®), и доксорубин (АДРИАМИЦИН®), Akti-1/2, HPPD, и рапамицин.

Дополнительные примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (ЭЛОКСАТИН®, Sanofi), бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®, Millennium Pharm.), Сутент (СУНИТИНИБ®, SU11248, Pfizer), летрозол (ФЕМАРА®, Novartis), мезилат иматиниба (ГЛИВЕК®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), РТК787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (ФАСЛОДЕКС®, Astra Zeneca), лейковирин (фолиниевая кислота), рапамицин (сиролимус, РАПАМУН®, Wyeth), лапатиниб (ТАЙКЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (САРАСАР™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (НЕКСАВАР®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (ИРЕССА®, Astra Zeneca), иринотекан (КАМПТОСАР®, СРТ-11, Pfizer), типфарниб (ЗАРНЕСТРА™, Johnson & Johnson), АБРАКСАН™ (Cremophor-free), созданные на основе альбумина наночастицы паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумбург, Иллинойс), вандетаниб (rINN, ZD6474, ЗАКТИМА®, Astra Zeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (ТОРИСЕЛ®, Wyeth), пазопаниб (Glaxo Smith Kline), канфосфамид (ТЕЛЦИТА®, Telik), тиотепу и циклофосфамид (ЦИТОКСАН®, НЕОСАР®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа, и уредопа; этиленимины и

метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамиды и триметилмеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог - топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (в том числе его адозелезины, карзелезины и бизелезины синтетические аналоги); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреатистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энединные антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гаммаII, калихеамицин омегаII (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также неокарзиностатиновый хромофор и родственные хромофоры хромопротенновых эндеиновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин, дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ), аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фолиевая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновую кислоту; этилпурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдотраксат; дефофамин; демексидин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотионин; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лониданин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитиноины; митогуазон; митоксантрон; мопиданол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; Полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теноуазоновую кислоту; триазикивон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, рорицин А и ангидин); уретан; виндизин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ага-С»); циклофосфамид; тиотепу; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (НАВЕЛЬБИН®); новантрон; тенипозид; эдотраксат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (КСЕЛОДА®, Roche); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных. Могут использоваться комбинации агентов, такие как СНР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид) или СНОР (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин).

В определение «химиотерапевтического агента» также входят: (i) антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как анти-эстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (в том числе НОЛВАДЕКС®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и ФАРЕСТОН® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4 (5)-имидазолы, аминоклутетимид, МЕГАЗА® (мегестрол ацетат), АРОМАЗИН® (экземестан; Pfizer), форместанин, фадрозол, РИВИЗОР® (ворозол), ФЕМАРА® (летрозол; Novartis) и АРМИДЕКС® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогенные препараты, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог цитозина 1,3-диоксоланового нуклеозида); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы МЕК (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, особенно те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, участвующих в aberrантной пролиферации клеток, например РКС-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимерсен (ДЖЕНАСЕНС®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, АНГИОЗИМ®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например АЛЛОВЕКТИН®, ЛЕЙВЕКТИН® и ВАКСИД®; ПРОЛЕУКИН® рИЛ-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как ЛУРТОТЕКАН®; АБАРЕЛИКС® tmRN; (ix) антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных.

Также в определение «химиотерапевтический агент» входят терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech); цетуксимаб (ЭРБИТУКС®, Imclone); панитумумаб (БЕКТИБИКС®, Amgen), ритуксимаб (РИТУКС®, Genentech / Biogen Idec), офатумумаб (АРЗЕРРА®, GSK), пертузумаб (ПЕРДЖЕТА™, ОМНИТАРГ™, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тозитумомаб (Бексар, Corixa), MDX-060 (Medarex) и конъюгат антитело-лекарственное средство, гемтузумаб озогамицин (МИЛОТАРГ®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами согласно описанию включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинеузумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, седелизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фельвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамицин, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб, целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Композиции согласно данному описанию, включая вакцинные композиции, предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с данным описанием и для использования в соответствии с данным описанием могут содержать, помимо активного ингредиента, то

есть конъюгированного соединения, фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Точная природа носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может быть пероральным или путем инъекции, например, кожный, подкожный или внутривенный.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме таблеток, капсул, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции, как правило, содержат жидкий носитель, такой как вода, нефть, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в место поражения активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, не содержащего пирогенов и имеющего подходящие рН, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники могут хорошо приготовить подходящие растворы, используя, например, изотонические носители, такие как хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, лактатный раствор Рингера для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

Схемы применения

Краткое описание введения доз

Во время оценки эффективности CD25-ADC авторы данного изобретения сделали неожиданное наблюдение, что тестируемый CD25-ADC обладал значительной противоопухолевой активностью *in vivo* против солидных опухолей, включая опухоли, состоящие из CD25-отрицательных неопластических клеток. Авторы данного изобретения сделали еще одно неожиданное наблюдение синергической противоопухолевой активности тестируемых CD25-ADC и антагонистов PD-1.

Таким образом, авторы данного изобретения разработали схему лечения для введения CD25-ADC как в качестве единственного агента, так и в комбинации с антагонистами PD-1. Разработанные схемы лечения позволяют улучшить клинические показатели и снизить частоту связанных с лечением нежелательных явлений. В частности, авторы данного изобретения определили ряд уровней доз и интервалов, которые позволяют улучшить клиническую ценность, в том числе для групп пациентов, о которых ранее не было известно, что они чувствительны к лечению CD25-ADC.

Соответственно, предмет данного описания касается использования CD25-ADC для лечения заболевания, например, пролиферативных заболеваний, таких как солидные опухоли (включая CD25-отрицательные солидные опухоли). Ожидается, что эти схемы применения, описанные в данном документе, будут связаны с рядом клинических преимуществ, включая повышенную эффективность, снижение токсичности и побочных эффектов, а также расширение популяции, подходящей для лечения, с включением субъектов, не

переносающих более серьезных побочных эффектов известных схем применения, и тех, о которых ранее не было известно, что они чувствительны к лечению CD25-ADC.

В первом аспекте введения доз описание обеспечивает способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества CD25-ADC по схеме применения Q3W (один раз в три недели).

В данном документе Q3W используется в обычном значении один раз в три недели. Соответственно, по схеме применения Q3W однократную дозу CD25-ADC вводят на 1-е сутки 21-суточного цикла лечения.

Доза CD25-ADC может составлять до 300 мкг/кг, например от 20 до 300 мкг/кг. Доза может составлять около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 125 мкг/кг, около 150 мкг/кг, около 200 мкг/кг, около 250 мкг/кг или около 300 мкг/кг.

CD25-ADC предпочтительно представляет собой ADCx25 / ADCT-301/ камиданлумаб тезирин, как описано в данном документе.

Во втором аспекте введения доз способ первого аспекта дополнительно включает введение субъекту эффективного количества антагониста PD-1 в комбинации с CD25-ADC.

Антагонист PD1 может представлять собой пембролизумаб, ниволумаб, MEDI0680, PDR001 (спартализумаб), камрелизумаб, AUNP12, пидилизумаб, цемиплимаб (REGN-2810), AMP-224, BGB-A317 (тислейзумаб) или BGB-108. Предпочтительно антагонист PD1 представляет собой пембролизумаб.

Антагонист PD1 можно вводить субъекту до, одновременно или после CD25-ADC. Предпочтительно, чтобы CD25-ADC и антагонист PD1 вводили одновременно; то есть CD25-ADC и антагонист PD1 вводят в рамках одного цикла лечения.

Антагонист PD1 можно вводить по схеме лечения Q3W. Доза антагониста PD1 может составлять 200 мг. Как правило, доза антагониста PD1 составляет 200 мг на цикл лечения для взрослого субъекта. В некоторых случаях может быть введена уменьшенная доза антагониста PD1; например, доза 2 мг/кг (до 200 мг) на цикл лечения. Сниженную дозу можно вводить конкретным группам пациентов, например, детям.

При введении в комбинации с антагонистом PD1 CD25-ADC предпочтительно вводят по схеме применения, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза CD25-ADC, вводимая в каждом из двух циклов лечения, одинакова. Альтернативно, вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу.

В случаях, когда субъект достигает CR (полный ответ) после начального лечения комбинацией CD25-ADC и

антагониста PD1, как правило, субъекту больше не вводят CD25-ADC. В этих случаях введение антагониста PD1 может продолжаться до 1 года после завершения лечения CD25-ADC.

В случаях, когда субъект достигает SD (стабильного заболевания) или PR (частичного ответа) после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1, субъекту можно вводить дополнительное количество CD25-ADC. В этих случаях введение антагониста PD1 может продолжаться после первоначального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1. Если субъект не достиг полного ответа в течение 3 месяцев после завершения начального лечения CD25-ADC, субъекту можно ввести дополнительный CD25-ADC.

Дополнительный CD25-ADC можно вводить по схеме применения, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза, вводимая в каждом из двух циклов лечения, одинакова. Альтернативно, вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу. Как правило, дополнительный CD25-ADC вводят в комбинации с лечением антагонистом PD1.

Субъект может представлять собой человека.

Субъект может иметь, подозреваться в наличии или у него было диагностировано пролиферативное заболевание.

Пролиферативное заболевание может представлять собой (классическую) лимфому Ходжкина смешанно-клеточного типа (клетки Ходжкина/Рида-Штернберга: CD25 +/-).

Классическая лимфома Ходжкинса включает подтипы с нодулярным склерозом, с лимфоидным преобладанием, с истощением лимфоидной ткани и смешанно-клеточный подтип. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В определенных аспектах заболевание представляет собой лимфому Ходжкина подтипа с нодулярным склерозом и смешанно-клеточного подтипа.

Пролиферативное заболевание может быть солидной опухолью или характеризоваться наличием новообразования или неопластических клеток, которые полностью или частично являются солидной опухолью. Новообразование или неопластические клетки могут быть CD25-отрицательными.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в данном документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-

положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Пролиферативное заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

В третьем аспекте введения доз данное описание обеспечивает способ снижения токсичности и/или побочных эффектов, связанных с введением субъекту комбинации антагонистов CD25-ADC или CD25-ADC/PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В четвертом аспекте введения доз данное описание обеспечивает способ повышения эффективности лечения, связанный с введением субъекту CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагониста PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25- ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В пятом аспекте введения доз данное описание обеспечивает способ выбора субъекта для лечения с помощью схемы применения, как описано в данном документе, причем этот способ выбора включает выбор для лечения субъектов, которые имеют или:

- (1) лимфому Ходжкина
- (2) солидную опухоль, содержащую или состоящую из CD25-положительных клеток; или
- (3) солидную опухоль, содержащую или состоящую из CD25-отрицательных неопластических клеток, которая имеет высокий уровень инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как CD25-положительные Т-клетки.

В шестом аспекте введения доз данное описание обеспечивает упакованный фармацевтический препарат, содержащий CD25-ADC, как описано в данном документе, в комбинации с этикеткой или вкладышем, на которых указывается, что CD25-ADC следует вводить по схеме применения, как описано в данном

документе.

В описании также предложен набор, содержащий:

- первый лекарственный препарат, содержащий CD25-ADC; и
- листок-вкладыш или этикетку, содержащие инструкции по введению CD25-ADC по схеме применения, как описано в данном документе;
- необязательно, при этом набор дополнительно содержит антагонист PD-1.

В седьмом аспекте введения доз данное описание обеспечивает CD25-ADC, как определено в данном документе, необязательно в комбинации с антагонистом PD-1, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В восьмом аспекте введения доз данное описание обеспечивает применение CD25-ADC, как определено в данном документе, необязательно в комбинации с антагонистом PD-1, в приготовлении лекарственного препарата для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

Подробное описание введения доз

Как более подробно описано ниже, авторы данного изобретения разработали схему лечения для введения CD25-ADC как в виде единственного агента, так и в комбинации с антагонистами PD-1.

Разработанные схемы лечения позволяют улучшить клинические показатели и снизить частоту связанных с лечением нежелательных явлений. В частности, авторы данного изобретения определили ряд уровней доз и интервалов, которые позволяют улучшить клиническую ценность, в том числе для групп пациентов, о которых ранее не было известно, что они чувствительны к лечению CD25-ADC.

В первом аспекте описание обеспечивает способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества CD25-ADC по схеме применения Q3W (один раз в три недели).

Введение доз CD25-ADC

Схема применения может состоять из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 циклов лечения. В некоторых случаях схему применения прекращают, когда субъект достигает полного ответа. В некоторых случаях схему применения прекращают, когда у субъекта наблюдается ДЛТ (ДЛТ-дозолимитирующая токсичность). В некоторых случаях схема применения считается прекращенной, если требуется отсрочка введения дозы, превышающая продолжительность предыдущего цикла лечения.

В некоторых случаях доза CD25-ADC составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130,

140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг/кг. В некоторых случаях доза CD25-ADC составляет по меньшей мере 30 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет по меньшей мере 150 мкг/кг, например, по меньшей мере 300 мкг/кг.

В некоторых случаях доза CD25 составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 мкг/кг. В некоторых случаях начальная доза составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг или от 581 до 600 мкг/кг.

Предпочтительно доза CD25-ADC может составлять около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 125 мкг/кг, около 150 мкг/кг, около 200 мкг/кг, около 250 мкг/кг или около 300 мкг/кг.

CD25-ADC можно вводить по схеме применения Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q5W или Q6W. Предпочтительно CD25-ADC вводят по схеме применения Q3W.

Комбинации с антагонистами PD-1 и введение доз антагонистов PD-1

CD25-ADC можно вводить в комбинации с антагонистом PD-1.

Антагонист PD1 может представлять собой пембролизумаб, ниволумаб, MEDI0680, PDR001 (спартализумаб), камрелизумаб, AUNP12, пидилизумаб, цемиплимаб (REGN-2810), AMP-224, BGB-A317 (тислейзумаб) или BGB-108. Предпочтительно антагонист PD1 представляет собой пембролизумаб.

Антагонист PD1 можно вводить субъекту до, одновременно или после CD25-ADC. Предпочтительно, чтобы CD25-ADC и антагонист PD1 вводили одновременно; то есть CD25-ADC и антагонист PD1 вводят в рамках одного цикла лечения.

В некоторых случаях CD25-ADC и антагонист PD1 вводят в одни и те же сутки цикла лечения, например, в 1-е сутки цикла лечения. В некоторых случаях антагонист CD25-ADC и PD1 не вводят в одни и те же сутки цикла лечения; например, в некоторых случаях CD25-ADC вводят в 1-е сутки цикла лечения, а антагонист PD1 вводят на 8-е сутки цикла лечения.

Антагонист PD1 можно вводить по схеме применения Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q5W или Q6W. Предпочтительно антагонист PD1 вводят по схеме применения Q3W.

В некоторых случаях антагонист доза антагониста PD1 составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг на цикл

лечения. Предпочтительно доза антагониста PD1 составляет 200 мг на цикл лечения.

Как правило, доза антагониста PD1 составляет 200 мг на цикл лечения для взрослого субъекта. В некоторых случаях может быть введена уменьшенная доза антагониста PD1; например, доза 2 мг/кг (до 200 мг) на цикл лечения. Сниженную дозу можно вводить конкретным группам пациентов, например, детям.

При введении в комбинации с антагонистом PD1 CD25-ADC предпочтительно вводят по схеме применения, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза CD25-ADC, вводимая в каждом из двух циклов лечения, одинакова. Альтернативно, вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу.

В случаях, когда субъект достигает CR (полный ответ) после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1, как правило, субъекту больше не вводят CD25-ADC. В этих случаях введение антагониста PD1 может продолжаться до 1 года после завершения лечения CD25-ADC.

В случаях, когда субъект достигает SD (стабильного заболевания) или PR (частичного ответа) после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1, субъекту можно вводить дополнительное количество CD25-ADC. В этих случаях введение антагониста PD1 может продолжаться после первоначального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1. Если субъект не достиг полного ответа в течение 3 месяцев после завершения начального лечения CD25-ADC, субъекту можно ввести дополнительный CD25-ADC.

Дополнительный CD25-ADC можно вводить по схеме применения, состоящей из двух циклов лечения Q3W. Предпочтительно доза, вводимая в каждом из двух циклов лечения, одинакова. Альтернативно, вторая доза может представлять собой уменьшенную дозу. Как правило, дополнительный CD25-ADC вводят в комбинации с лечением антагонистом PD1.

Заболевания, которые лечат описанными схемами лечения

В одном аспекте данное описание обеспечивает способ терапии, включающий введение ADC, который связывает CD25, для применения в терапии, причем способ включает выбор субъекта на основе экспрессии CD25.

В одном аспекте данное описание обеспечивает упакованный ADC для применения в терапии, причем упакованный ADC снабжен этикеткой, которая указывает, что терапия подходит для применения субъектом, который определен как подходящий для такого применения. Этикетка может указывать, что терапия подходит для применения у субъекта, имеющего экспрессию CD25, то есть CD25+. На этикетке может быть указано, что ADC вводят по схеме применения, описанной в данном документе. В этикетке может быть указано, что субъект страдает от конкретного типа злокачественного новообразования, такого как лимфома Ходжкина (NHL), CD25 -положительная солидная опухоль или солидная опухоль, имеющая высокие уровни инфильтрирующих CD25-положительных клеток.

Пролиферативное заболевание, которое лечат описанными в данном документе способами, может быть CD25-положительными. Однако, как объясняется в данном документе, на практике изобретения, по

меньшей мере, в некоторых клетках в целевой локации (как правило, в новообразовании) антиген может отсутствовать или присутствовать на поверхности клетки на незначительном уровне. Например, только в целевом новообразовании, например, менее 80, 70, 60, 50, 30, 20%, 10% или 5% клеток могут быть CD25-положительными. Таким образом, пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки.

Пролиферативным заболеванием, представляющим особый интерес, является солидная опухоль, включая распространенную солидную опухоль.

В некоторых случаях, например в некоторых солидных опухолях, целевым новообразованием может быть полностью или по существу CD25-отрицательным. То есть в некоторых случаях целевое новообразование не содержит (т.е. 0%) CD25-положительных неопластических клеток. В этих случаях новообразование, как правило, имеет высокий уровень инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как CD25-положительные Т-клетки. То есть пролиферативное заболевание может характеризоваться наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

Солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Как отмечалось выше, в некоторых случаях CD25-положительная клетка представляет собой опухоль-инфильтрирующую клетку. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой гематологическую злокачественную опухоль или присутствуют в ней. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки представляют собой солидную опухоль или присутствуют в ней. Следует понимать, что «солидная опухоль» в данном документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются ниже.

Другим пролиферативным заболеванием, представляющим особый интерес, являются (классические) лимфомы Ходжкина смешанно-клеточной формы (клетки Ходжкина/Рида-Штернберта: CD25+/-). Классическая лимфома Ходжкина включает подтип с нодулярным склерозом с лимфоидным преобладанием, с истощением лимфоидной ткани и смешанно-клеточный подтип. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В некоторых аспектах субъекты имеют лимфому Ходжкина подтипа с нодулярным склерозом и смешанно-клеточного подтипа.

В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются злокачественными. В некоторых случаях новообразование или неопластические клетки являются метастатическими.

Заболевание может быть резистентным, рецидивирующим или рефрактерным. В контексте данного документа «рецидивирующее заболевание» представляет собой патологические состояния, при которых ранее пролеченная опухоль, которая стала неопределяемой с помощью традиционной технологии визуализации, снова становится обнаруживаемой; рефрактерное заболевание представляет собой патологическое состояние, при котором злокачественное новообразование, несмотря на противоопухолевую терапию, продолжает расти.

Сниженная токсичность и повышенная эффективность описанных схем введения доз

Данное описание обеспечивает способ снижения токсичности и/или побочных эффектов, связанных с введением субъекту комбинации антагонистов CD25-ADC или CD25-ADC/PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В некоторых случаях снижение токсичности измеряется относительно схемы лечения, применяемой к субъекту, до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе. Схема лечения, применяемая к субъекту до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе, может быть лечением с помощью CD25-ADC, отличного от описанных в данном документе CD25-ADC, и/или лечением по схеме применения, отличной от описанной в данном документе.

В некоторых случаях уровень токсичности измеряется как частота возникших в ходе лечения нежелательных явлений (НЯВЛ), возникающих после одного цикла лечения CD25-ADC. Возникшее в ходе лечения НЯ (НЯВЛ) определяется как любое явление, не имевшее место до воздействия CD25-ADC, или любое уже имеющееся явление, которое ухудшается по интенсивности или частоте после воздействия CD25-ADC. Частота возникновения НЯ с CD25-ADC может быть не более 95%, например, не более 90%, не более 80%, не более 70%, не более 60%, не более 50%, не более 40%, не более 30%, не более 20%, не более 10% или не более 5% частоты возникновения НЯ в схеме лечения, назначенной субъекту до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе. Нежелательные явления будут оцениваться в соответствии с общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE), версии 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Например, если схема лечения, применяемая к субъекту до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе, при введении 100 субъектам приводит к 10 НЯ, а схема с CD25-ADC приводит к 5 НЯ, частота возникновения НЯ для схемы CD25- ADC составляет 50% от частоты возникновения НЯ согласно предыдущей схеме.

Вышеуказанные нежелательные явления будут оцениваться в соответствии с CTCAE, версии 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Данное описание также обеспечивает способ повышения эффективности лечения, связанный с введением

субъекту CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагонист PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В некоторых случаях повышение эффективности измеряется относительно схемы лечения, применяемой к субъекту, до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе. Схема лечения, применяемая к субъекту до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе, может быть лечением с помощью CD25-ADC, отличного от описанных в данном документе CD25-ADC, и/или лечением по схеме применения, отличной от описанной в данном документе.

В некоторых случаях уровень эффективности измеряется как доля субъектов, достигших по меньшей мере частичного ответа [PR] после одного цикла лечения схемы применения, как описано в данном документе (т.е. доля субъектов, достигших или частичного ответа [PR], или полного ответа [CR]). Доля субъектов, достигающих по меньшей мере PR с помощью схемы применения, описанной в данном документе, может составлять по меньшей мере 110%, например, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190% или по меньшей мере 200% от доли субъектов, достигших по меньшей мере частичного ответа [PR] с помощью схемы лечения, применяемой к субъекту до начала лечения CD25-ADC, как описано в данном документе.

Для лимфомы Ходжкина оценка ответа на лечение ADC может быть основана на образцах костного мозга (аспират или биоптат, если аспират недоступен), взятых в конце каждого цикла лечения. Например, на 19 суток $\pm$ 3 суток в 21-суточном цикле лечения. Ответ субъекта на ADC может быть отнесен к категории CR, PR, SD или PD в соответствии с критериями классификации Лугано 2014 г. (с использованием новых критериев «Cheson»), в которых:

- Полный ответ (CR) определяется как достижение каждого из следующих показателей:
 - Вовлечение лимфоузлов $<1,5$ см в LD_i (LD_i - самый длинный поперечный диаметр поражения)
 - Внеузловое поражение: отсутствует
 - Селезенка: возврат к норме
 - Отсутствие новых очагов
 - Костный мозг: нормальный по морфологии; если неопределенный, ИГХ отрицательная
- Частичный ответ (PR) определяется как достижение каждого из следующих показателей:
 - Вовлечение лимфоузлов $\geq 50\%$ снижение от исходного уровня суммы произведений диаметров всех целевых поражений
 - Отсутствие увеличения вне мишени
 - Селезенка: $> 50\%$ уменьшение от исходного уровня в увеличенной части селезенки (значение >13 см)
 - Отсутствие новых очагов

- Стабильное заболевание (SD) определяется как достижение каждого из следующих показателей:
 - Вовлечение лимфоузлов: <50% снижение от исходного уровня суммы произведений диаметров всех целевых поражений
 - Критерии PD для лимфоузлов не соблюдены
 - Отсутствие прогрессирования вне мишени
 - Отсутствие прогрессирования увеличения селезенки
 - Отсутствие новых очагов

Критерии PD для лимфоузлов:

Отдельный лимфоузел/поражение должно быть ненормальным с:

- $LDi > 1,5$ см и
- Увеличение на $\geq 50\%$ от надира PPD (крест произведение LDI и перпендикулярного диаметра) и
- Увеличение LDi или SDi (короткая ось, перпендикулярная к LDI) от надира
 - $\geq 0,5$ см для поражений ≤ 2 см
 - $\geq 1,0$ см для поражений > 2 см

Для солидных опухолей оценка критериев уровня объективного ответа (PR или CR) предпочтительно проводится в соответствии с критериями, изложенными в RECIST версии 1.1 (см. <http://www.irrecist.com/recist/>; Schwartz, Lawrence H. et al., European journal of cancer 62 (2016): 132–137. PMC. Web. 3 May 2018).

Выбор пациентов для лечения с использованием описанных схем применения

В некоторых случаях субъекты выбираются как подходящие для лечения с использованием описанных в данном документе схемы применения перед проведением лечения.

В контексте данного документа субъекты, которые считаются подходящими для лечения, представляет собой субъекты, которые, как ожидается, получают пользу от лечения или ответят на него. Субъекты могут иметь или подозреваться в наличии рака или иметь риск наличия рака. Субъекты могли получить диагноз злокачественное новообразование. В частности, субъекты могут иметь или подозреваться в наличии, или иметь риск наличия лимфомы Ходжкина, солидной опухоли, содержащей CD25-положительные неопластические клетки, или солидной опухоли, содержащей высокие уровни CD25-положительных клеток, связанных с целевыми неопластическими клетками (например, высокие уровни инфильтрирующих CD25-положительных Т-клеток). В некоторых случаях субъекты могут иметь или подозреваться в наличии, или иметь риск наличия CD25-отрицательного солидного злокачественного новообразования, который имеет ассоциированные с опухолью инфильтрирующие Т-клетки, которые экспрессируют CD25.

В некоторых случаях субъекты выбираются на основе количества или характера экспрессии CD25. В некоторых случаях выбор основан на экспрессии CD25 на поверхности клетки.

В некоторых случаях в конкретной представляющей интерес ткани определяют экспрессию CD25. Например, в образце лимфоидной ткани или опухолевой ткани. В некоторых случаях определяют

системную экспрессию CD25. Например, в образце циркулирующей жидкости, такой как кровь, плазма, сыворотка или лимфа.

В некоторых случаях субъект выбирается как подходящий для лечения из-за наличия экспрессии CD25 в образце. В этих случаях субъекты без экспрессии CD25 могут считаться непригодными для лечения.

В других случаях уровень экспрессии CD25 используется для выбора субъекта, подходящего для лечения. Если уровень экспрессии CD25 выше порогового уровня, субъект считается подходящим для лечения.

В некоторых случаях присутствие CD25+ в клетках в образце указывает на то, что субъект подходит для лечения комбинацией, содержащей ADC. В других случаях уровень экспрессии CD25 должен быть выше порогового уровня, чтобы указать, что субъект подходит для лечения. В некоторых случаях наблюдение, что локализация CD25 изменяется в образце по сравнению с контролем, указывает на то, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях субъекты выбираются на основании того, что у них есть новообразование, содержащее как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки. Новообразование может состоять из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки. Новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли. Солоидная опухоль может быть частично или полностью CD25-отрицательной и может быть инфильтрирована CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки.

В некоторых случаях субъект определен как подходящий для лечения, если клетки, полученные из лимфатических узлов или внеузловых участков, реагируют с антителами против CD25, как определено с помощью ИГХ.

В некоторых случаях пациент считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более всех клеток в образце экспрессируют CD25. В некоторых описанных в данном документе случаях пациент считается пригодным для лечения, если по меньшей мере 5% клеток в образце экспрессируют CD25.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование перед лечением с помощью ADC. Предпочтительно неврологическое обследование включает тесты на силу, чувствительность и глубокие сухожильные рефлексы.

В некоторых случаях субъект определен как непригодный для лечения с помощью ADC, если у него есть или недавно было неврологическое нарушение. Примеры таких нарушений включают полиомиелит и рассеянный склероз. Как правило, неврологические нарушения, которые объясняются предыдущим медицинским анамнезом субъекта и заведомо не связаны с лечением с помощью ADC или не являются

фактором риска для него, не делают субъекта непригодным для лечения с помощью ADC. Примером такого нарушения является левосторонняя слабость, которая, как известно, является результатом предшествующего нарушения мозгового кровообращения, например, инсульта.

Неврологическое нарушение, как обсуждается в данном документе, может представлять собой полирадикулопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (AIDP)), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис, или неврологическое нарушение, которое связано с полирадикулитом, GBS или миастенией гравис, или является их ранним признаком (например, восходящую (двустороннюю) потерю чувствительности и/или двигательную слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после введения ADC сравнивают с результатами до введения ADC, чтобы оценить любое изменение тестируемых неврологических параметров. В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается, приостанавливается или прекращается окончательно, если субъект испытывает неврологическую токсичность.

Неврологическая токсичность, как обсуждается в данном документе, может представлять собой полирадикулопатию (включая острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (AIDP)), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению гравис, или неврологическое нарушение, которое связано с полирадикулитом, GBS или миастенией гравис, или является их ранним признаком (например, восходящую (двустороннюю) потерю чувствительности и/или моторную слабость).

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения ADC. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами, полученными до самого последнего введения ADC, чтобы оценить любое изменение в тестируемых неврологических параметрах. В некоторых случаях результаты неврологического обследования субъекта после каждого введения ADC сравнивают с результатами до первого введения ADC, чтобы оценить любое изменение тестируемых неврологических параметров.

В некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения ADC.

В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается, приостанавливается или прекращается окончательно, если субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность. Например, если субъект испытывает неврологическую токсичность $\geq$ 1-й степени, например, неврологическую токсичность 1-й степени, которая связана или является ранним признаком полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость), лечение с помощью ADC может быть сокращено или приостановлено. В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность $\geq$ 2-й степени (например, полирадикулит 2-й степени или GBS), лечение с помощью ADC может быть окончательно прекращено.

Нежелательные явления будут оцениваться в соответствии с общими терминологическими критериями

оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версии 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIN № 09-5410).

В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается за счет уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения. В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается за счет увеличения продолжительности каждого последующего цикла лечения (например, с 3-недельного цикла до 6-недельного цикла). В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается за счет уменьшения дозы ADC, которую вводят субъекту в каждом последующем цикле лечения, и увеличения продолжительности каждого последующего лечения.

В некоторых случаях лечение с помощью ADC приостанавливается путем прекращения лечения с помощью ADC до исчезновения токсичности. В некоторых случаях лечение с помощью ADC возобновляют после снижения токсичности до исходного уровня. Можно еженедельно проводить мониторинг субъекта, пока не исчезнет неврологическая токсичность. В некоторых случаях лечение приостанавливается на срок до 3 недель (21 сутки).

Например, в некоторых случаях субъект проходит неврологическое обследование, если он испытывает неврологическую токсичность $\geq$ 1-й степени, например, неврологическую токсичность 1-й степени, которая связана или является ранним признаком полирадикулита (например, восходящая (двусторонняя) потеря чувствительности и/или моторная слабость). В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность $\geq$ 1-й степени (например, полирадикулит 1-й степени или GBS), лечение с помощью ADC возобновляют после снижения токсичности до исходного уровня. Можно еженедельно проводить мониторинг субъекта, пока не исчезнет неврологическая токсичность.

В некоторых случаях, если субъект испытывает неврологическую токсичность $\geq$ 2-й степени (например, полирадикулит 2-й степени или GBS), лечение с помощью ADC окончательно прекращают.

В некоторых случаях субъект определен как непригодный для лечения с помощью ADC, если он имеет, недавно перенес или имеет в анамнезе инфекцию, вызванную патогеном, который может быть связан с неврологическим и/или иммунным заболеванием. Примеры таких патогенов включают: ВПГ1, ВПГ2, ВВ3, ВЭБ, ЦМВ, корь, грипп А, вирус Зика, вирус чикунгунья, *Mycoplasma pneumonia*, *Campylobacter jejuni*, или энтеровирус D68.

В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается, приостанавливается или окончательно прекращается, если субъект болен или приобретает инфекцию, вызванную патогеном, который может быть связан с неврологическим и/или иммунным заболеванием. Примеры таких патогенов включают: ВПГ1, ВПГ2, ВВ3, ВЭБ, ЦМВ, корь, грипп А, вирус Зика, вирус чикунгунья, *Mycoplasma pneumonia*, *Campylobacter jejuni*, или энтеровирус D68. В некоторых случаях лечение с помощью ADC приостанавливается до по меньшей мере 4 недель после исчезновения симптомов инфекции.

Примеры заболеваний, связанных с иммунной системой, включают ревматоидный артрит, системный прогрессирующий склероз [склеродермию], системную красную волчанку, синдром Шегрена, аутоиммунный васкулит [например, гранулематоз Вегенера].

В некоторых случаях лечение с помощью ADC сокращается, приостанавливается или окончательно прекращается, если субъект испытывает аутоиммунную токсичность $\geq$ 1-й степени (например, эндокринопатии).

Статус субъекта, получающего препарат

Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое животное (например, кенгуру, вомбат), представителя однопроходных яйцекладущих (например, утконоса), представителя грызунов (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышиных (например, мышь), представителя зайцеобразных (например, кролика), представителя птиц (например, птицу), представителя псовых (например, собаку), представителя кошачьих (например, кошку), представителя лошадиных (например, лошадь), представителя свинообразных (например, свинью), представителя мелких жвачных (например, овцу), представителя бычьих (например, корову), примата, представителя обезьянообразных (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), представителя человекообразных обезьян (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека.

Кроме того, субъект может иметь любую из форм своего развития, например, плод. В одном предпочтительном варианте субъект представляет собой человека. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в данном документе взаимозаменяемо.

В некоторых описанных в данном документе случаях субъект имеет или подозревается как имеющий, или был идентифицирован как подверженный риску развития рака. В некоторых описанных в данном документе случаях субъекту уже поставили диагноз злокачественное новообразование. Субъекту может быть поставлен диагноз (классическая) лимфома Ходжкина (включая тип с нодулярным склерозом с лимфоидным преобладанием, с истощением лимфоидной ткани и смешанно-клеточный тип или тип неустановленной этиологии) и/или солидная опухоль.

В некоторых случаях, описанных в данном документе, субъект имел или подозревается, что он имеет, был идентифицирован как подверженный риску или получил диагноз солидная злокачественная опухоль, содержащая экспрессирующие CD25+ инфильтрирующие Т-клетки.

В некоторых описанных в данном документе случаях, субъект имел или подозревается, что он имеет, был идентифицирован как подверженный риску или получил диагноз пролиферативное заболевание, характеризующееся наличием новообразования, содержащего как CD25-положительные, так и CD25-отрицательные клетки. Новообразование может состоять из CD25-отрицательных неопластических клеток, необязательно, при этом CD25-отрицательные неопластические клетки необязательно связаны с CD25-положительными неопластическими клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки. Новообразование или неопластические клетки могут быть всей или частью солидной опухоли. Сольная

опухоль может представлять собой новообразование, включая негематологическую злокачественную опухоль, содержащую или состоящую из CD25-положительных неопластических клеток. Солидная опухоль может представлять собой новообразование включая негематологическую злокачественную опухоль, инфильтрованную CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

В некоторых описанных в данном документе случаях субъект имел или подозревался в наличии, был идентифицирован как подверженный риску или получил диагноз солидная опухоль с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Некоторые или все неопластические клетки в опухоли могут быть CD25-отрицательными. Солидной опухолью могут быть рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфома, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточная карцинома и рак головы и шеи.

Субъект может проходить или проходил курс лечения от этого злокачественного новообразования. Субъект мог получать или мог не получать ранее ADCX25. В некоторых случаях рак представляет собой лимфому, включая лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому.

НЕКОТОРЫЕ ВАРИАНТЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ

Описание обеспечивает способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества CD25-ADC по схеме применения Q3W.

Доза CD25-ADC может составлять около 20 мкг/кг, около 30 мкг/кг, около 45 мкг/кг, около 60 мкг/кг, около 80 мкг/кг, около 100 мкг/кг, около 125 мкг/кг, около 150 мкг/кг, около 200 мкг/кг, около 250 мкг/кг или около 300 мкг/кг.

CD25-ADC предпочтительно представляет собой ADCx25 / ADCT-301/ камиданлумаб теизрин, как описано в данном документе.

Описание дополнительно обеспечивает способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества CD25-ADC по схеме применения Q3W, эффективное количество антагониста PD-1 вводят в комбинации с CD25-ADC.

Предпочтительно, чтобы CD25-ADC и антагонист PD1 вводили одновременно; то есть CD25-ADC и антагонист PD1 вводят в рамках одного цикла лечения.

Предпочтительно антагонист PD1 вводят по схеме применения Q3W. Предпочтительно вводимая доза составляет 200 мг на цикл лечения.

Предпочтительно антагонист PD1 представляет собой пембролизумаб.

При введении в комбинации с антагонистом PD1 CD25-ADC предпочтительно вводят по схеме применения, состоящей из двух идентичных циклов лечения Q3W.

В случаях, когда субъект достигает CR после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1, предпочтительно субъекту больше не вводят CD25-ADC.

В случаях, когда субъект достигает SD или PR после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1, предпочтительно введение антагониста PD1 продолжают после начального лечения комбинацией CD25-ADC и антагониста PD1.

Если субъект не достиг CR в течение 3 месяцев после завершения начального лечения CD25-ADC, субъекту предпочтительно вводят дополнительный CD25-ADC. Дополнительный CD25-ADC предпочтительно вводят по схеме применения, состоящей из двух равных циклов лечения Q3W. Предпочтительно дополнительный CD25-ADC вводят в комбинации с лечением антагонистом PD1.

Субъект может представлять собой человека.

Субъект может иметь, подозреваться в наличии или у него было диагностировано пролиферативное заболевание.

Проллиферативное заболевание может представлять собой (классическую) лимфому Ходжкина смешанно-клеточного типа (клетки Ходжкина/Рида-Штернберга: CD25 +/-).

Классическая лимфома Ходжкинса включает подтипы с нодулярным склерозом, с лимфоидным преобладанием, с истощением лимфоидной ткани и смешанно-клеточный подтип. Подтип лимфомы Ходжкина может быть не определен. В определенных аспектах заболевание представляет собой лимфому Ходжкина подтипа с нодулярным склерозом и смешанно-клеточного подтипа.

Проллиферативное заболевание может быть солидной опухолью или характеризоваться наличием новообразования или неопластических клеток, которые полностью или частично являются солидной опухолью. Новообразование или неопластические клетки могут быть CD25-отрицательными.

Следует понимать, что «солидная опухоль» в данном документе включает солидные гематологические злокачественные опухоли, такие как лимфомы (лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома), которые более подробно обсуждаются в данном документе.

Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические злокачественные опухоли, содержащие или состоящие из CD25-положительных неопластических клеток. Солидные опухоли могут представлять собой новообразования, включая негематологические

злокачественные опухоли, инфильтрованные CD25-положительными клетками, такими как CD25-положительные Т-клетки; в таких солидных опухолях может отсутствовать экспрессия CD25 (т. е. они содержат или состоят из CD25-отрицательных неопластических клеток).

Например, солидная опухоль может быть опухолью с высокими уровнями инфильтрирующих Т-клеток, таких как инфильтрирующие регуляторные Т-клетки (Treg; Ménétrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15–28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118). Соответственно, солидная опухоль может представлять собой рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.

Проллиферативное заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

В третьем аспекте данное описание обеспечивает способ снижения токсичности и/или побочных эффектов, связанных с введением субъекту комбинации антагонистов CD25-ADC или CD25-ADC/PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В четвертом аспекте данное описание обеспечивает способ повышения эффективности лечения, связанный с введением субъекту CD25-ADC или комбинации CD25-ADC / антагониста PD-1, причем способ включает введение CD25-ADC или комбинации CD25- ADC / антагонист PD-1 по схеме применения, как определено в данном документе.

В пятом аспекте данное описание обеспечивает способ выбора субъекта для лечения с помощью схемы применения, как описано в данном документе, причем этот способ выбора включает выбор для лечения субъектов, которые имеют или:

- (1) лимфому Ходжкина
- (2) солидную опухоль, содержащую или состоящую из CD25-положительных клеток; или
- (3) солидную опухоль, содержащую или состоящую из CD25-отрицательных неопластических клеток, которая имеет высокий уровень инфильтрирующих CD25-положительных клеток, таких как CD25-положительные Т-клетки.

В шестом аспекте данное описание обеспечивает упакованный фармацевтический препарат, содержащий CD25-ADC, как описано в данном документе, в комбинации с этикеткой или вкладышем, на которых

указывается, что CD25-ADC следует вводить по схеме применения, как описано в данном документе.

В описании также предложен набор, содержащий:

первый лекарственный препарат, содержащий CD25-ADC; и

листок-вкладыш или этикетку, содержащие инструкции по введению CD25-ADC по схеме применения, как описано в данном документе;

необязательно, при этом набор дополнительно содержит антагонист PD-1.

В седьмом аспекте данное описание обеспечивает CD25-ADC, как определено в данном документе, необязательно в комбинации с антагонистом PD-1, для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

В восьмом аспекте данное описание обеспечивает применение CD25-ADC, как определено в данном документе, необязательно в комбинации с антагонистом PD-1, в приготовлении лекарственного препарата для применения в способе лечения, как описано в данном документе.

Введение субъекту CD25-ADC, при этом CD25-ADC вводят субъекту по схемам применения с постепенным уменьшением дозы и/или продленным схемам применения.

В некоторых случаях схема применения включает введение доз около 120 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, затем продолжение лечения с помощью третьего и последующих циклов при сниженной дозе около 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно, чтобы только субъекты, достигшие SD после второго цикла, продолжали получать уменьшенную дозу и увеличивали продолжительность цикла.

В некоторых случаях схема применения включает введение доз около 150 мкг/кг каждые 3 недели в течение 2 циклов, затем продолжение лечения с помощью третьего и последующих циклов при сниженной дозе около 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно, чтобы только субъекты, достигшие SD после второго цикла, продолжали получать уменьшенную дозу и увеличивали продолжительность цикла.

В некоторых случаях схема применения включает введение доз около 200 мкг/кг каждые 6 недели в течение 2 циклов, затем продолжение лечения с помощью третьего и последующих циклов при сниженной дозе около 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 2 цикла. Предпочтительно только субъекты, достигшие SD после второго цикла, будут продолжать получение уменьшенной дозы.

В некоторых случаях схема применения включает введение доз около 200 мкг/кг каждые 6 недели в течение 1 цикла, затем продолжение лечения с помощью второго и последующих циклов при сниженной дозе около 60 мкг/кг каждые 6 недель, начиная через 6 недель после введения 1 цикла. Предпочтительно только

субъекты, достигшие SD после первого цикла, будут продолжать получение уменьшенной дозы.

В некоторых случаях схема применения включает введение доз около 45 мкг/кг каждые 3 недели в течение до 4 циклов лечения, затем продолжение лечения каждые 3 недели в уменьшенной дозе около 30 мкг/кг или около 20 мкг/кг (например, от 20 до 30 мкг/кг). В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в течение 1 цикла лечения, прежде чем доза будет снижена. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в течение 2 циклов лечения, прежде чем доза будет снижена. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят только в течение 3 циклов лечения, прежде чем доза будет снижена. В некоторых случаях начальную дозу 45 мкг/кг вводят в течение 4 циклов лечения, прежде чем доза будет снижена.

Предпочтительно, CD25-ADC вводят в виде однократной дозы в 1-е сутки каждого цикла, если не указано иное.

Предпочтительно CD25-ADC представляет собой ADCx25 / ADCT-301 / камиданлумаб тезирин, как описано в данном документе.

Предпочтительно пролиферативным заболеванием является лимфома, такая как неходжкинская лимфома. Заболевание может быть рецидивирующим или рефрактерным.

Предусматривается введение ADCx25 в комбинации с SGN-CD33A для лечения ОМЛ. Предусматривается применение ADCx25 в комбинации с инотузумабом озогамидином для лечения ОЛЛ.

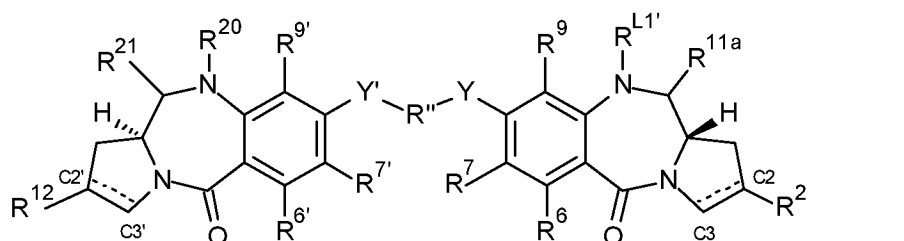
Предпочтительно субъектом представляет собой человека.

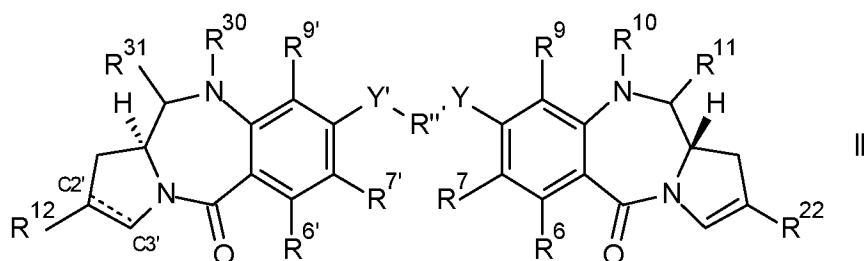
Предпочтительно CD19-ADC вводят в комбинации с дексаметазоном, как описано в данном документе.

УТВЕРЖДЕНИЯ ОПИСАНИЯ ПО ВВЕДЕНИЮ ДОЗ

1d. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC,

где CD25-ADC содержит конъюгат формулы L - $(D^L)_p$, где D^L имеет формулу I или II:





где:

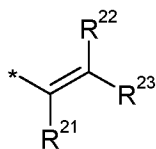
L представляет собой антитело (Ab - англ.: antibody), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

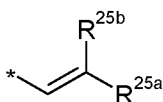
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

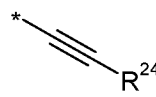
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;



(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R¹² равно не более 5;

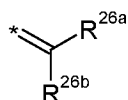


(ie) , где каждый из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и



(if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

когда между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R¹² представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового эфира; или, когда один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, а другой выбран из нитрила и а C₁₋₄ алкилового эфира;

R⁶ и R⁹ независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C₁₋₁₂ алкильных, C₃₋₂₀ гетероциклических и C₅₋₂₀ арильных групп;

R⁷ выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NHRR', нитро, Me₃Sn и галогена;

R'' представляет собой C₃₋₁₂ алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более

гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

Y и Y' выбран из O, S, или NH;

R^{6'}, R^{7'}, R^{9'} выбран из тех же групп, что и R⁶, R⁷ и R⁹, соответственно;

[Формула I]

R^{L1'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A, где R^A представляет собой C₁₋₄ алкил, и SO₂M, где z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R²⁰ и R²¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R²⁰ выбран из H и R^C, где R^C представляет собой блокирующую группу;

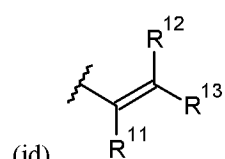
R²¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

когда между C2 и C3 присутствует двойная связь, R² выбран из группы, состоящей из:

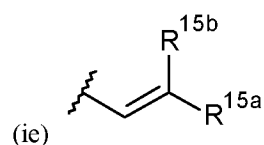
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;



(id) , где каждый из R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R² равно не более 5;

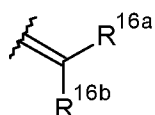


(ie) , где каждый из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиафенила; и



(if) , где R¹⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиафенила;

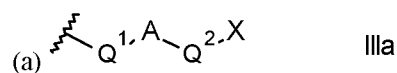
когда между C2 и C3 присутствует одинарная связь,



R² представляет собой , где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C₁₋₄ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C₁₋₄ алкиламида и C₁₋₄ алкилового эфира; или, когда один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, а другой выбран из нитрила и C₁₋₄ алкилового эфира;

[Формула II]

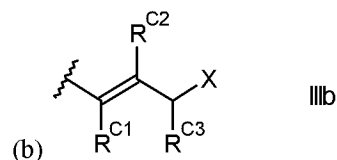
R²² имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



где A представляет собой C₅₋₇ арильную группу, и или

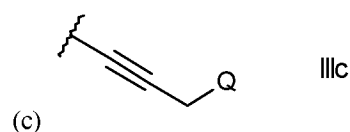
(i) Q¹ представляет собой одинарную связь, и Q² выбран из одинарной связи и -Z-(CH₂)_n-, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH и n равен от 1 до 3; или

(ii) Q¹ представляет собой -CH=CH-, и Q² представляет собой одинарную связь;



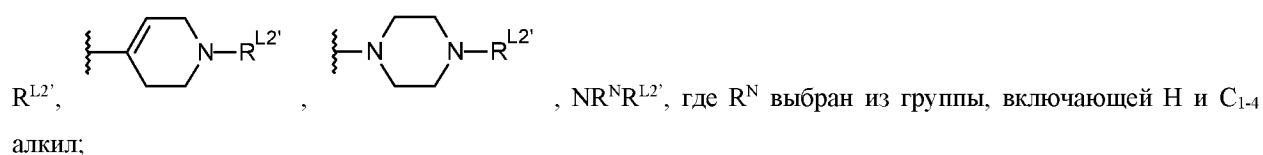
где;

R^{C1}, R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C₁₋₂ алкила;



где Q выбран из O-R^{L2'}, S-R^{L2'} и NR^N-R^{L2'}, и R^N выбран из H, метила и этила.

X выбран из группы, включающей: O-R^{L2'}, S-R^{L2'}, CO₂-R^{L2'}, CO-R^{L2'}, NH-C(=O)-R^{L2'}, NHNH-R^{L2'}, CONHNH-



R^{L2'} представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R¹⁰ и R¹¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R¹⁰ представляет собой H и R¹¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M;

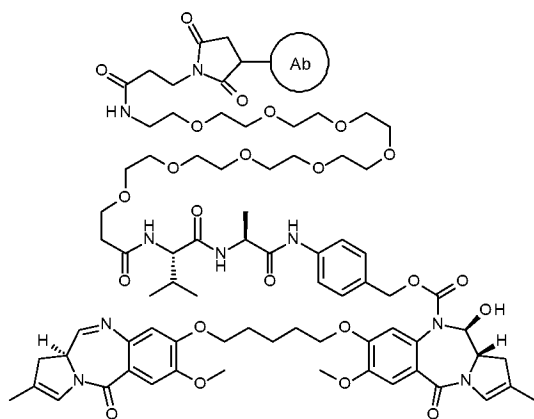
R³⁰ и R³¹ или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R³⁰ представляет собой H и R³¹ выбран из OH, OR^A и SO₂M.

2d. Способ по п. 1d, в котором CD25-ADC вводят субъекту по схеме применения Q1W, Q2W, Q3W, Q4W, Q5W или Q6W.

3d. Способ по п. 2d, в котором CD25-ADC вводят субъекту по схеме применения Q3W.

4d. Способ по любому из пп. 1d-3d, в котором CD25-ADC имеет химическую структуру:



, где Ab представляет собой антитело к CD25, а DAR равен от 1 до 8.

5d. Способ по любому из пп. 1d - 4d, в котором Ab содержит:

домен VH, содержащий CDR1 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, CDR2 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4 и CDR3 VH с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5, и, необязательно,

домен VL, содержащий CDR1 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6, CDR2 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 7 и CDR3 VL с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 8.

6d. Способ по любому из пп. 1d - 5d, в котором Ab содержит домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 1, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 2.

7d. Способ по любому из пп. 1d-6d, в котором CD25-ADC представляет собой ADCx25, ADCT-301 или Камиданлумаб тезирин.

8d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, или 300 мкг/кг.

9d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 350, 400, 450, 500, 550, или 600 мкг/кг.

10d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет от 1 до 10 мкг/кг, от 11 до 20 мкг/кг, от 21 до 30 мкг/кг, от 31 до 40 мкг/кг, от 41 до 50 мкг/кг, от 51 до 60 мкг/кг, от 61 до 70 мкг/кг, от 71 до 80 мкг/кг, от 81 до 90 мкг/кг, от 91 до 100 мкг/кг, от 101 до 120 мкг/кг, от 121 до 140 мкг/кг, от 141 до 160 мкг/кг, от 161 до 180 мкг/кг, от 181 до 200 мкг/кг, от 201 до 220 мкг/кг, от 221 до 240 мкг/кг, от 241 до 260 мкг/кг, от 261 до 280 мкг/кг, от 281 до 300 мкг/кг, от 301 до 320 мкг/кг, от 321 до 340 мкг/кг, от 341 до 360 мкг/кг, от 361 до 380 мкг/кг, от 381 до 400 мкг/кг, от 401 до 420 мкг/кг, от 421 до 440 мкг/кг, от 441 до 460 мкг/кг, от 461 до 480 мкг/кг, от 481 до 500 мкг/кг, от 501 до 520 мкг/кг, от 521 до 540 мкг/кг, от 541 до 560 мкг/кг, от 561 до 580 мкг/кг, или от 581 до 600 мкг/кг.

- 11d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 20 мкг/кг.
- 12d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 30 мкг/кг.
- 13d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 45 мкг/кг.
- 14d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 60 мкг/кг.
- 15d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 80 мкг/кг.
- 16d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 125 мкг/кг.
- 17d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 150 мкг/кг.
- 18d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 200 мкг/кг.
- 19d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 250 мкг/кг.
- 20d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором доза CD25-ADC составляет около 300 мкг/кг.
- 21d. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение антагониста PD1 в комбинации с CD25-ADC.
- 22d. Способ по п. 21d, в котором антагонист PD1 представляет собой пембролизумаб, ниволумаб, MEDI0680, PDR001 (спартализумаб), камрелизумаб, AUNP12, пидилизумаб, цемиплимаб (REGN-2810), AMP-224, BGB-A317 (тислейзумаб) или BGB-108.
- 23d. Способ по п. 21d, в котором антагонист PD1 представляет собой пембролизумаб.
- 24d. Способ по любому из пп. 21d-23d, в котором антагонист PD1 вводят одновременно с CD25-ADC.

- 25d. Способ по п. 24d, в котором антагонист PD1 вводят в те же сутки, что и CD25-ADC.
- 26d. Способ по любому из пп. 21d-25d, в котором антагонист PD1 вводят по схеме применения Q3W.
- 27d. Способ по любому из пп. 21d-26d, в котором доза антагониста PD1 составляет 200 мг на цикл лечения.
- 28d. Способ по любому из пп. 21d - 27d, в котором CD25-ADC вводят субъекту в течение двух 3-недельных циклов лечения.
- 29d. Способ по п. 28d, в котором доза CD25-ADC, вводимая в каждом из двух 3-недельных циклов лечения, одинакова.
- 30d. Способ по любому из пп. 21d - 29d, в котором введение антагониста PD1 продолжается после завершения лечения с помощью CD25-ADC.
- 31d. Способ по любому из пп. 28d - 30d, в котором CD25-ADC вводят субъекту в течение следующих двух 3-недельных циклов лечения.
- 32d. Способ по п. 31d, в котором проводят дополнительные два цикла лечения с помощью CD25-ADC, если субъект не достиг полного ответа в течение 3 месяцев после завершения первых двух 3-недельных циклов лечения.
- 33d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором у субъекта было диагностировано пролиферативное заболевание до начала лечения с помощью CD25-ADC.
- 34d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пролиферативное заболевание представляет собой лимфому Ходжкина.
- 35d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пролиферативное заболевание представляет собой солидную опухоль.
- 36d. Способ по п. 35d, в котором солидная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак груди, колоректальный рак, рак желудка и пищевода, лейкоз и лимфому, меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, гепатоцеллюлярную карциному, почечно-клеточную карциному и рак головы и шеи.
- 37d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пролиферативное заболевание характеризуется наличием новообразования, содержащего CD25-положительные неопластические клетки.
- 38d. Способ по п. 3d7, в котором новообразование также содержит CD25-отрицательные неопластические клетки.

- 39d. Способ по любому из пп. 1 - 36d, в котором пролиферативное заболевание характеризуется наличием новообразования, состоящего из CD25-отрицательных неопластических клеток.
- 40d. Способ по любому из пп. 33d - 35d, в котором CD25-положительные и/или CD25-отрицательные неопластические клетки связаны с CD25-положительными неопластическими клетками.
- 41d. Способ по п. 40d, в котором CD25-положительные неопластические клетки представляют собой CD25-положительные Т-клетки, такие как Cd25-положительные регуляторные Т-клетки.
- 42d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором способ включает стадию выбора субъекта для лечения на основе экспрессии CD25 на неопластических клетках или клетках, связанных с неопластическими клетками.
- 43d. Способ по п. 42d, в котором субъект выбирается, если по меньшей мере 5% клеток новообразования экспрессируют CD25.
- 44d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором пролиферативное заболевание является устойчивым, рецидивирующим или рефрактерным.
- 45d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект представляет собой человека.
- 46d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором CD25-ADC вводят внутривенно.
- 47d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором CD25-ADC вводят в комбинации со стероидом.
- 48d. Способ по п. 47d, в котором первую дозу стероида вводят в те же сутки, что и ADC.
- 49d. Способ по п. 48d, в котором первую дозу стероида вводят за по меньшей мере 2 часа до ADC.
- 50d. Способ в соответствии с одним из пп. 47d или 48d, в котором вторую дозу стероида вводят на следующие сутки после ADC.
- 51d. Способ по п. 47d, в котором первую дозу стероида вводят за сутки до ADC.
- 52d. Способ по п. 51d, в котором вторую дозу стероида вводят в те же сутки, что и ADC.
- 53d. Способ по п. 52d, в котором вторую дозу стероида вводят за по меньшей мере 2 часа до ADC.
- 54d. Способ в соответствии с одним из пп. 52d или 53d, в котором третью дозу стероида вводят на следующие сутки после ADC.

- 55d. Способ по любому из пп. 47d - 54d, в котором стероид или дозы стероида вводят только вместе с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
- 56d. Способ по любому из пп. 47d - 55d, в котором стероид вводят перорально.
- 57d. Способ по любому из пп. 47d - 56d, в котором каждая доза стероида составляет 8 мг.
- 58d. Способ по любому из пп. 47d - 57d, в котором каждая доза стероида составляет 16 мг.
- 59d. Способ по любому из пп. 47d - 58d, в котором каждую дозу стероида вводят в виде двух равных частичных доз.
- 60d. Способ по любому из пп. 47d - 59d, в котором каждая доза стероида составляет 4 мг.
- 61d. Способ по любому из пп. 47d - 60d, в котором каждая частичная доза составляет 8 мг.
- 62d. Способ по любому из пп. 45d - 50d, в котором стероид представляет собой дексаметазон.
- 63d. Способ по п. 47d, в котором 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за сутки до введения ADC на 1-й неделе, в 1-е сутки цикла лечения, (ii) в сутки введения ADC на 1-й неделе, в 1-е сутки цикла лечения, и (iii) в сутки после введения ADC на 1-й неделе, в 1-е сутки цикла лечения
- 64d. Способ по п. 47d, в котором 4 мг или 8 мг дексаметазона вводят перорально два раза в сутки: (i) за сутки до введения ADC на 1-й неделе, в 1-е сутки цикла лечения и (ii) в сутки после введения ADC на 1-й неделе, в 1-е сутки цикла лечения.
- 65d. Способ в соответствии с одним из 63d и 64d, в котором дексаметазон, вводимый в те же сутки, что и ADC, вводят за по меньшей мере два часа до ADC.
- 66d. Способ по любому из пп. 63d - 65d, в котором дексаметазон вводят только вместе с первым введением ADC в каждом цикле лечения.
- 67d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект проходит неврологическое обследование перед лечением с помощью ADC.
- 68d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект проходит неврологическое обследование после введения ADC.
- 69d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект проходит неврологическое обследование после каждого введения ADC.
- 70d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект проходит неврологическое

обследование, если он испытывает неврологическую токсичность после введения ADC.

71d. Способ по любому из пп. 67d - 70d, в котором неврологическое обследование включает тесты на силу, чувствительность и/или глубокие сухожильные рефлексы.

72d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором где лечение с помощью ADC сокращается, приостанавливается или прекращается окончательно, если субъект имеет неврологическое нарушение или испытывает неврологическую токсичность.

73d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение с помощью ADC снижается или приостанавливается, если субъект испытывает неврологическую токсичность 1-й степени.

74d. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором лечение ADC прекращается окончательно, если субъект испытывает неврологическую токсичность 2-й степени.

75d. Способ по любому из пп. 72d-74d, в котором лечение с помощью ADC сокращается путем уменьшения дозы ADC, которая вводится субъекту в каждом последующем цикле лечения, и/или путем увеличения продолжительности каждого последующего цикла лечения.

76d. Способ выбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп. 1d - 75d, который включает определение того, есть ли у субъекта или недавно было неврологическое нарушение, при этом субъект определен как непригодный для лечения ADC, если у него есть или недавно было неврологическое нарушение.

77d. Способ выбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп. 1d - 75d, который включает определение того, есть ли у субъекта или недавно была инфекция, вызванная патогеном, который может быть связан с неврологическим нарушением и/или заболеванием, связанным с иммунной системой; при этом субъект определен как непригодный для лечения с помощью ADC, если у него есть или недавно была такая инфекция и/или заболевание, связанное с иммунной системой

78d. Способ по любому из пп. 70d - 77d, в котором неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляют собой полирадикулопатию, острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию (AIDP), синдром Гийена-Барре (GBS), миастению или неврологическое нарушение, которое связано с полирадикулитом, GBS или миастенией гравис или является их ранним признаком, например, восходящую потерю чувствительности и/или моторную слабость.

79d. Способ по любому из пп. 70d - 77d, в котором неврологическое нарушение или неврологическая токсичность представляет собой синдром Гийена-Барре (GBS).

80d. Способ снижения токсичности и/или побочных эффектов, связанных с введением CD25-ADC субъекту, при этом способ включает введение CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

81d. Способ повышения эффективности лечения, связанного с введением CD25-ADC субъекту, при этом способ включает введение CD25-ADC в соответствии со способом по любому предшествующему пункту.

82d. Способ выбора субъекта для лечения с помощью способа по любому из пп. 1d - 79d, который включает выбор для лечения субъектов, которые экспрессируют CD25 в представляющей интерес ткани.

83d. Способ по п. 82d, в котором субъекты выбираются, если по меньшей мере 5% клеток в образце представляющей интерес ткани экспрессируют CD25.

84d. Способ по любому из пп. 82d или 83d, в котором представляющая интерес ткань представляет собой лимфоидную ткань или опухолевую ткань.

85d. Упакованный фармацевтический препарат, содержащий CD25-ADC, как определено в любом из пп. 1d - 7d, в комбинации с этикеткой или вкладышем, в которых указывается, что CD25-ADC следует вводить в соответствии со способом по любому из пп. 1d - 79d.

86d. Набор, содержащий:
первый лекарственный препарат, содержащий CD25-ADC, как определено в любом из пп. 1d - 7d;
второй лекарственный препарат, как определено в одном из пп. 22d или 23d; и, необязательно,
листок-вкладыш или этикетку, содержащие инструкции по введению CD25-ADC в соответствии со способом по любому из пп. 1d - 79d.

87d. CD25-ADC, как определено в любом из пп. 1d - 7d, для применения в способе по любому из пп. 1d - 79d.

88d. Фармацевтическая композиция, содержащая CD25-ADC, как определено в любом из пп. 1d - 7d, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом, для применения в способе по любому из пп. 1d - 79d.

89d. Применение CD25-ADC, как определено в любом из пп. 1d - 7d, при приготовлении лекарственного препарата для применения в способе по любому из пп. 1d - 79d.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соответствующие дозировки ADC и композиций, содержащих этот активный элемент, могут варьироваться от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозировки, как правило, включает балансировку уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность конкретного соединения, способ введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения и другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации, тяжесть патологического состояния и вид, пол, возраст, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни субъекта. В конечном итоге будет определяться врачом, ветеринаром или клиницистом, хотя обычно дозировка будет

выбрана для достижения локальных концентраций в месте действия, которые достигают желаемого эффекта, не вызывающего значительные пагубные или вредные побочные эффекты.

В определенных аспектах дозировка ADC определяется экспрессией CD25, наблюдаемой в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии CD25 в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза ADC. Например, высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на то, что подойдет более высокая доза ADC. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к ADC. Например, введение ADC вместе с химиотерапевтическим агентом. Высокий уровень экспрессии CD25 может указывать на более агрессивную терапию.

В некоторых аспектах уровень дозировки определяется по экспрессии CD25 на неопластических клетках в образце, полученном от субъекта. Например, если целевое новообразование состоит из неопластических клеток, экспрессирующих CD25, или содержит их.

В определенных аспектах уровень дозировки определяется по экспрессии CD25 на клетках, связанных с целевым новообразованием. Например, целевое новообразование может представлять собой солидную опухоль, состоящую из неопластических клеток, которые экспрессируют CD25, или содержащую их. Например, целевое новообразование может представлять собой солидную опухоль, состоящую из неопластических клеток, которые не экспрессируют CD25, или содержащую их. Клетки, экспрессирующие CD25, могут быть неопластическими клетками, инфильтрирующими солидную опухоль, такими как инфильтрирующие лимфоциты (например, регуляторные Т-клетки).

Введение может осуществляться в одной дозе, непрерывно или прерывисто (например, в разделенных дозах с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных способов и дозировок введения хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от используемого для терапии состава, цели терапии, целевой клетки(-ок), подвергаемой лечению, и подвергаемого лечению субъекта. Однократное или многократное введение может осуществляться с использованием уровня дозы и схемы приема дозы, выбранных лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

В общем, подходящая доза каждого активного соединения находится в диапазоне от около 100 нг до около 25 мг (чаще от около 1 мкг до около 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Когда активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или подобное, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактическая масса, которую нужно использовать, увеличивается пропорционально.

В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 100 мг 3 раза в сутки.

В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 150 мг 2 раза в сутки.

В одном варианте осуществления каждое активное соединение вводят человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 200 мг 2 раза в сутки.

Однако в одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой применения: около 50 или около 75 мг, 3 или 4 раза в сутки.

В одном варианте осуществления каждое соединение-конъюгат вводят человеку в соответствии со следующей схемой применения: 100 около 125 мг 2 раза в сутки.

Для ADC величина дозы, описанные выше, может применяться к конъюгату (включая PBD фрагмент и линкер к антителу) или к эффективному количеству предоставленного соединения PBD, например, количеству соединения, которое высвобождается после расщепления линкера.

CD25-ADC содержит антитело против CD25. Антитело против CD25 может представлять собой HuMax-TAC™. ADC может содержать лекарственное средство, которое представляет собой димер PBD. ADC предпочтительно представляет собой ADCX25 / ADCT-301/ камиданлумаб тезирин. ADC может быть ADC, описанным в WO2014/057119.

Антитела

Термин «антитело» в данном документе используется в самом широком смысле и, в частности, охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела), интактные антитела (также описываемые как «полноразмерные» антитела) и фрагменты антител, до тех пор, пока они проявляют желаемую биологическую активность, например, способность связывать первый целевой белок (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышиными, человеческими, гуманизированными, химерными или происходить от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или верблюд.

Антитело представляет собой белок, генерируемый иммунной системой, который способен распознавать и связываться с конкретным антигеном. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immunology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York). Целевой антиген, как правило, имеет множество сайтов связывания, также называемых эпитопами, которые распознаются определяющими комплементарность областями (CDR) на множестве антител. Каждое антитело, которое специфично связывается с другим эпитопом, имеет различную структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, то есть молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифично связывает антиген представляющей интерес мишени или ее части, такие мишени включают, но не ограничиваясь этим, раковую клетку или клетки, вырабатывающие аутоиммунные антитела, связанные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), подкласса или аллотипа (например, человеческого G1m1, G1m2, G1m3, не-G1m1 [то есть любой аллотип кроме G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14,

G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут быть получены из любого вида, включая человека, мышь или кролика.

«Фрагменты антител» включают часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂, и scFv; диатела; линейные антитела; фрагменты, полученные из библиотеки экспрессии Fab, антиидиотипическими (анти-Id) антителами, CDR (определяющей комплементарную область) и эпитоп-связывающими фрагментами любого из вышеперечисленного, которые иммуноспецифично связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, молекулы одноцепочечных антител; и мультиспецифичные антитела, образованные из фрагментов антител.

В контексте данного документа термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции в значительной степени однородных антител, то есть отдельные антитела в составе популяции являются идентичными, за исключением мутаций, происходящих по естественным причинам, которые могут присутствовать в небольших количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и направлены против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. В дополнение к их специфичности моноклональные антитела выгодны тем, что они могут быть синтезированы без загрязнения другими антителами. Определение «моноклональное» указывает на характер антитела, полученного из, по существу, однородной популяции антител, и не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, которые будут использоваться в соответствии с данным описанием, могут быть получены гибридным методом, впервые описанным Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены способами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием способов, описанных в Clackson *et al* (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks *et al.* (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, или от трансгенных мышей, несущих полностью человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20 (4):450-459).

Моноклональные антитела в данном документе, в частности, включают «химерные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от определенного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, а остальная часть цепи(-ей) идентичны или гомологичны соответствующим последовательностям в антителах, происходящих от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, если они проявляют желаемую биологическую активность (US 4816567; и Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают «приматизированные» антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельного домена, полученные от отличных от человека приматов (например, мартышковые или человекообразные обезьяны) и человеческие последовательности константной области.

В данном документе «интактное антитело» представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а

также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут представлять собой константные домены нативной последовательности (например, константные домены нативной последовательности человека) или их вариант аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или более «эффекторных функций», которые относятся к той биологической активности, которая присуща Fc-области (Fc-области нативной последовательности или Fc-области варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание с Fc-рецептором; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; и снижение количества рецепторов клеточной поверхности, таких как В-клеточный рецептор и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей интактные антитела могут быть определены в разные «классы». Существует пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на «подклассы» (изотипы), *например*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны.

Антитела против CD25 известны в данной области техники и могут быть использованы в описанных в данном документе способах. К ним относятся антитела 4C9 (доступное от Ventana Medical Systems, Inc.). Другие подходящие антитела включают антитело AB12, описанное в WO 2004/045512 (Genmab A/S), IL2R.1 (доступное от Life Technologies, каталожный номер MA5-12680) и RFT5 (описано в US6383487). Другие подходящие антитела включают B489 (143-13) (доступное от Life Technologies, каталожный номер MA1-91221), SP176 (доступное от Novus, каталожный номер NBP2-21755), 1B5D12 (доступное от Novus, каталожный номер NBP2-37349), 2R12 (доступное от Novus, каталожный номер NBP2-21755) или BC96 (доступное от BioLegend, каталожный номер V T-072) и M-A251 (доступное от BioLegend, каталожный номер IV A053). Другими подходящими антителами против CD25 являются даклизумаб (ZenaraxTM) и базиликсимаб (SimulectTM), оба из которых были одобрены для клинического применения.

Краткое описание графических изображений

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы описания, теперь будут обсуждаться со ссылкой на сопровождающие фигуры, на которых:

Фиг. 1. Последовательности

Фиг. 2. Объем опухоли MC38 *in vivo* после монотерапии суррогат-ADCx25, лечением анти-PD1 или контрольным ADC (как в Примере 1)

Фиг. 3. Объем опухоли MC38 *in vivo*, демонстрирующий синергизм между лечением низкими дозами суррогат-ADCx25 и анти-PD1 (как в Примере 1)

Фиг. 4. Повторное заражение выживших без опухолей из исследования эффективности MC38 (как в

Примере 3).

Фиг. 5. Объем опухоли CT26 *in vivo* после монотерапии суррогат-ADCx25, лечением анти-PD1 или контрольным ADC (как в Примере 4)

Фиг. 6. Объем опухоли CT26 *in vivo*, демонстрирующий синергизм между лечением низкими дозами суррогат-ADCx25 и анти-PD1 (как в Примере 4)

Фиг. 7. Повторное заражение выживших без опухолей из исследования эффективности CT26 (как в Примере 5).

Фиг. 8. Противоопухолевая активность ADCx25 зависит от CD8+ Т-клеток.

Фиг. 9. Противоопухолевая активность ADCx25 плюс PD-1 зависит от CD8+ Т-клеток.

Фиг. 10. Иммунопрофилирование Т-клеток селезенки после введения доз SurADCx25 у здоровых иммунокомпетентных мышей

Фиг. 11. Иммунопрофилирование Т-клеток лимфатических узлов после введения доз SurADCx25 у здоровых иммунокомпетентных мышей

Фиг. 12. Иммунопрофилирование Т-клеток крови после введения доз SurADCx25 у здоровых иммунокомпетентных мышей

Фиг. 13. Иммунопрофилирование Т-клеток тимуса после введения доз SurADCx25 у здоровых иммунокомпетентных мышей

Фиг. 14. Иммунопрофилирование Т-клеток опухоли после введения доз SurADCx25 у несущих опухоль CT26 иммунокомпетентных мышей

Фиг. 15. Иммунопрофилирование Т-клеток селезенки после введения доз SurADCx25 у несущих опухоль CT26 иммунокомпетентных мышей

Фиг. 16. Иммунопрофилирование Т-клеток крови после введения доз SurADCx25 у несущих опухоль CT26 иммунокомпетентных мышей

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта, причем способ включает стадию введения CD25-ADC субъекту.
2. Способ по п. 1, в котором иммунный ответ представляет собой иммунный ответ, специфичный к

ассоциированному с заболеванием антигену (DAA - англ.: disorder-associated antigen).

3. Способ по любому из пп. 1 и 2, в котором DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой CD8+ Т-клеточный ответ, CD4+ Т-клеточный ответ или образование антител.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой CD8+ Т-клеточный ответ.
5. Способ по любому из пп. 1 и 2, в котором DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой ответ клеток памяти.
6. Способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту.
7. Способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, причем способ включает введение CD25-ADC субъекту.
8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с DAA.
9. Способ по любому из пп. 2-8, в котором DAA представляет собой:
 - (a) белок, полипептид, пептид, пептидомиметик;
 - (b) нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, полипептид, пептид, пептидомиметик
 - (c) сахар или олигосахарид;
 - (d) липид, фосфолипид, липосахарид или липопротеин;необязательно, где DAA представляет собой антиген клеточной поверхности.
10. Способ по любому из пп. 8 и 9, в котором DAA вводят как часть композиции вакцины, при этом CD25-ADC необязательно также является частью той же композиции вакцины.
11. Способ по любому из пп. 9 и 10, в котором композиция вакцины содержит адъювант и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент.
12. Способ по любому из пп. 9-11, в котором CD25-ADC вводят перед DAA или композицией вакцины.
13. Способ по любому из пп. 9-12, в котором иммуносупрессивная активность популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта снижается на по меньшей мере 90% до введения DAA или композиции вакцины.
14. Способ по любому из пп. 8-13, в котором размер популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта уменьшается на по меньшей мере 90% до введения DAA или композиции вакцины.

15. Способ по п. 14, в котором регуляторные иммунные клетки представляют собой регуляторные Т-клетки.

16. Способ по любому из пп. 8-11, в котором CD25-ADC вводят одновременно с DAA или композицией вакцины.

17. Способ по любому из пп. 2-16, в котором доза вводимого CD25-ADC составляет от около 20 мкг/кг до 80 мкг/кг, например, около 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мкг/кг.

18. Способ по любому из пп. 2-17, в котором DAA представляет собой опухоль-ассоциированный антиген (TAA);

необязательно, при этом TAA выбран из группы, состоящей из *BMPR1B*, *E16*, *STEAP1*, *0772P*, *MPF*, *Napi3b*, *Sema 5b*, *PSCA* hlg, *ETB*, *MSG783*, *STEAP2*, *TrpM4*, *CRIPTO*, *CD21*, *CD79b*, *FcRH2*, *HER2*, *NCA*, *MDP*, *ИЛ-20R-альфа*, *бrevикана*, *EphB2R*, *ASLG659*, *PSCA*, *GEDA*, *BAFF-R*, *CD22*, *CD79a*, *CXCR5*, *HLA-DOB*, *P2X3*, *CD72*, *LY64*, *FcRH1*, *IRTA2*, *TENB2*, *PSMA*, *SST*, *ITGAV*, *ITGB6*, *CEACAM5*, *MET*, *MUC1*, *CA9*, *EGFRvIII*, *CD33*, *CD19*, *ИЛ-2RA*, *AXL*, *CD30*, *BCMA*, *антигенов CT*, *CD174*, *CLEC14A*, *GRP78 – HSPA5*, *CD70*, *специфчных к стволовым клеткам антигенов*, *ASG-5*, *ENPP3*, *PRR4*, *GCC – GUCY2C*, *Liv-1 – SLC39A6*, *5T4*, *CD56 – NCMA1*, *ракового антигена*, *FOLR1*, *GPNMB*, *TIM-1 – HAVCR1*, *RG-1*, *B7-H4 – VTCN1*, *PTK7*, *CD37*, *CD138*, *CD74*, *клаудинов*, *EGFR*, *Her3*, *RON – MST1R*, *EPHA2*, *CD20 – MS4A1*, *тенасцина C – TNC*, *FAP*, *DKK-1*, *CD52*, *CS1 – SLAMF7*, *эндоглина*, *аннексина A1*, *V-CAM (CD106)*, *DLK-1*, и *KAAG1*.

19. Способ по любому из пп. 2-17, в котором DAA представляет собой патоген-ассоциированный антиген (PAA).

20. Способ по п. 19, в котором PAA получают из патогена, выбранного из группы, состоящей из вируса, бактерии, гриба, простейших, паразита, прионного белка или белкового агрегата;

необязательно, при этом патоген выбран из:

аденоассоциированного вируса, аичивируса, лиссавируса австралийских летучих мышей, полиомавируса ВК, вируса Банна, вируса леса Барма, вируса Буньявера, буньявируса Ла-Кросса, буньявируса малого беляка, герпесвируса мартышковых, вируса чандипура, вируса чикунгунья, косавируса А, вируса осповакцины, вируса Коксаки, вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, вируса денге, вируса Дори, вируса Дугбе, вируса Дювенхаге, вируса восточного конского энцефалита, вируса Эбола, эховируса, вируса энцефаломиокардита, вируса Эпштейна-Барра, лиссавирусалита европейских летучих мышей, вируса GB C/вируса гепатита G пегивируса, хантавируса, вируса Хендры, вируса гепатита А, вируса гепатита В, вируса гепатита С, вируса гепатита Е, вируса гепатита дельта, вируса конской оспы, аденовируса человека, астровируса человека, коронавируса человека, цитомегаловируса человека, энтеровируса человека 68, 70, герпесвируса человека 1, герпесвируса человека 2, герпесвируса человека 6, герпесвируса человека 7, герпесвируса человека 8, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы человека 1, вируса папилломы человека 2, вируса папилломы человека 16, 18, парагриппа человека, парвовируса человека В19, респираторно-синцитиального вируса человека, риновируса человека, коронавируса SARS человека, спумаретровируса человека, Т-лимфотропного вируса человека, торовируса человека, вируса гриппа А,

вируса гриппа В, вируса Исфахан, полиомавируса JC, вируса японского энцефалита аренавируса Джунин, полиомавируса KI, вируса Кунджин, вируса летучих мышей Лагос, Марбург-вируса озера Виктория, вируса Лангат, вируса Ласса, вируса Лордсдейл, вируса шотландского энцефалита, вируса лимфоцитарного хориоменингита, вируса Мачупо, вируса Маяро, коронавируса MERS, вируса кори, вируса энцефаломиокардита Менго, полиомавируса клеток Меркеля, вируса мокола, вируса контагиозного моллюска, вируса оспы обезьян, вируса паротита, вируса энцефалита долины Мюррей, вируса Нью-Йорк, вируса Нипах, норовируса, вируса о'Ньонг-ньонг, вируса контагиозного пустулезного дермита овец и коз, вируса Оропуш, вируса Пичинде, полиовируса, флебовируса Пунта-Торо, вируса Пуумала, вируса бешенства, вируса лихорадки долины Рифт, розавируса А, вируса реки Росс, ротавируса А, ротавируса В, ротавируса С, вируса краснухи, вируса Сагияма, саливируса А, вируса сицилийской москитной лихорадки, вируса Саппоро, вируса леса Семлики, вируса Сеул, вируса обезьяньего пеннестости обезьян, вируса обезьян 5, вируса Синдбис, вируса Саутгемптон, вируса энцефалита Сент-Луис, передаваемого клещами вируса Повассан, вируса гепатита TTV, вируса тосканской лихорадки, вируса Укуниими, вируса осповакцины, вируса ветряной оспы, вируса натуральной оспы О, вируса венесуэльского энцефалита лошадей, вируса везикулярного стоматита, вируса западного энцефалита лошадей, полиомавируса WU, вируса Западного Нила, вируса опухолей обезьян Яба, вируса яба-подобной болезни, вируса желтой лихорадки и вируса Зика.

Acetobacter aurantius, Acinetobacter baumannii, Actinomyces israelii, Agrobacterium radiobacter, Agrobacterium tumefaciens, Anaplasma sp., **включ.** *Anaplasma phagocytophilum, Azorhizobium caulinodans, Azotobacter vinelandii, Bacillus, Bacillus anthracis, Bacillus brevis, Bacillus cereus, Bacillus fusiformis, Bacillus licheniformis, Bacillus megaterium, Bacillus mycoides, Bacillus stearothermophilus, Bacillus subtilis, Bacillus Thuringiensis, Bacteroides sp.,* **включ.** *Bacteroides fragilis, Bacteroides gingivalis, Bacteroides melaninogenicus, Prevotella melaninogenica, Bartonella sp.,* **включ.** *Bartonella henselae, Bartonella Quintana, Bordetella sp.,* **включ.** *Bordetella bronchiseptica, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Brucella sp.,* **включ.** *Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis, Burkholderia sp.,* **включ.** *Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia cepacia, Calymmatobacterium granulomatis, Campylobacter sp.,* **включ.** *Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter pylori, Chlamydia sp.,* **включ.** *Chlamydia trachomatis, Chlamydophila sp.,* **включ.** *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Clostridium sp.,* **включ.** *Clostridium botulinum, Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Corynebacterium sp.,* **включ.** *Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium fusiforme, Coxiella burnetii, Ehrlichia chaffeensis, Enterobacter cloacae, Enterococcus sp.,* **включ.** *Enterococcus avium, Enterococcus durans, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterococcus gallinarum, Enterococcus maloratus, Escherichia coli, Francisella tularensis, Fusobacterium nucleatum, Gardnerella vaginalis, Haemophilus sp.,* **включ.** *Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus pertussis, Haemophilus vaginalis, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumoniae, Lactobacillus sp.,* **включ.** *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactococcus lactis, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Methanobacterium extroquens, Microbacterium multiforme, Micrococcus luteus, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium sp.,* **включ.** *Mycobacterium avium, Mycobacterium bovis, Mycobacterium diphtheria, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Mycobacterium lepraemurium, Mycobacterium phlei, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma sp.,* **включ.** *Mycoplasma fermentans, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Mycoplasma penetrans, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria sp.,* **включ.** *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella sp.,* **включ.** *Pasteurella multocida, Pasteurella tularensis, Peptostreptococcus, Porphyromonas gingivalis, Prevotella melaninogenica, Pseudomonas aeruginosa,*

Rhizobium radiobacter, *Rickettsia* sp., **включ.** *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsia*, *Rickettsia trachomae*, *Rochalimaea* sp., **включ.** *Rochalimaea henselae*, *Rochalimaea quintana*, *Rothia dentocariosa*, *Salmonella* sp., **включ.** *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Spirillum volutans*, *Staphylococcus* sp., **включ.** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus* sp., **включ.** *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Treponema* sp., **включ.** *Treponema pallidum*, *Treponema denticola*, *Vibrio* sp., **включ.** *Vibrio cholerae*, *Vibrio comma*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia* sp., **включ.** *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, и *Yersinia pseudotuberculosis*;

Aspergillus sp., *Candida* sp., **включая** *C.albicans* и *C.auris*, *Coccidioides* sp., *Cryptococcus gattii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Sporothrix* sp., *Blastomyces* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* sp., *Talaromyces* sp., **включая** *T.marneffei*, *Anncaliia algerae*, *A. connori*, *A. vesicularum*, *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Microsporidium ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema ocularum*, *Pleistophora* sp., *Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Vittaforma corneae*, и *Tubulinosema acridophagus*;

Acanthamoeba, *Trypanosoma* sp., **включая** *T.brucei*, *T.cruzi*, и *T.evansi*, *Plasmodium* sp., **включая** *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, *P.knowlesi*, *P.relictum*, *P.anasum*, и *P.gallinaceum*, *Hemoproteus* sp., *Babesia* sp., *Besnoitia* sp., *Blastocystis* sp., *Cryptosporidium* sp., **включая** *C.parvum* и *C.hominis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia* so., **включая** *G.lambliа* и *G.intestinalis*, *Histomonas meleagridis*, *Sappinia* sp., **включая** *S.diploidea* и *S.pedata*, *Toxoplasma gondii*, и *Trichomonas vaginalis*;

Echinococcus sp., **включая** *E.granulosus* и *E.multilocularis*, *Entamoeba histolytica*, *Ancylostoma* sp., **включая** *A.brazilense*, *A.caninum*, и *A. ceylanicum*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus* sp., **включая** *Angiostrongylus cantonensis*, *Ascaris* sp., **включая** *A.humbricoides* и *A.suum*, *Balantidium coli*, *Balamuthia mandrillaris*, *Baylisascaris procyonis*, *Schistosoma* sp., **включая** *S.mansoni*, *S. haematobium*, и *S. japonicum*, *Capillaria hepatica*, *Capillaria philippinensis*, *Clonorchis* sp., *Taenia* sp., **включая** *T.solium*, *T.saginata*, и *T.asiatica*, *Diphyllobothrium* sp., **включая** *Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium* sp., *Dracunculus medinensis*, *Enterobius vermicularis*, *Fasciola* sp., **включая** *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski*, *Gnathostoma* sp., *Heterophyes heterophyes*, *Naegleria fowleri*, *Onchocerca volvulus*, *Paragonimus* sp., *Sarcocystis* sp., *Strongyloides* sp., *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, и *Trichinella* sp.; и

PrP^C, PrP^{res}, и PrP^{Sc}.

21. Способ по п. 19, в котором ПАА выбран из группы, состоящей из:

Q69549, Q07852, Q2HR82, Q7T928, P0C742, A0A0P0EFP7, Q80908, Q98839, Q9QJ49, P06427, P68564, Q5GFC6, Q3KSQ7, A0A0P0ERX0, P0DJZ1, Q98223, P03193, P04016, P04364, E1U5P1, P14353, A0A0P0ELC3, Q9PX75, Q7T5D1, F5HG51, P17384, Q9QR71, E1U5N7, P29170, A0A0N7I6U3, P03285, Q98226, P89471, P27225, Q3KSP4, Q5VHB0, P03493, B5SNS7, P20879, Q98200, P52540, Q07857, Q3KSP5, Q5GFC1, P0C723, B5SNR2, P09295, Q2KS45, F5HIN0, P21735, P20540, Q76DN6, P21043, B5SNS8, P03286, Q2KS32, Q9WF19, P22422, P35986, Q8BEL8, P33861, B5SNR0, P09731, Q9PWV0, P33828, P24836, Q1HVC3, Q76RB7, P0C733, B5SNS9, F5HDD3, Q2KS76, Q0R5R3, P26555, Q8AZJ5, Q76RD5, Q3KSS5, B5SNS4, P09730, Q9PX47, P03086, P50782, P0C726, A9J188, Q1HVD3, B5SNT9, Q7M6G6, I1V199, P21097, P36825, P29996, A9J194, P0C722, B5SNS6, P09721, Q2TQY6, Q89187, P17387, P33803, Q77DT3, Q1HVF8, A9J0Q5, P09720, Q3S8C7,

P20988, F5HAY6, P33042, Q6J3L8, Q1HVG1, A9J0W5, P09716, Q6QCM3, P20992, P03105, P03263, Q8QMU7, P68599, A9J1E2, F5H9N9, Q6QCP6, P68614, P36741, Q1HVD1, Q81971, P21041, A9J1J8, P21045, Q77JF8, P33843, Q9JH45, P03177, Q8QMX2, P24937, A9J1G6, P21099, Q6QCK2, P21057, P50798, P20843, O57247, Q81871, A9J1E9, P21100, Q6QCQ0, P33851, P03101, P33041, Q8QN10, P03277, A9J0X4, Q80923, Q6QCV8, P68618, P50822, P89446, C3V9V5, P03276, A9J141, P36723, Q6QCP2, P21065, P50800, Q3KSQ2, Q75Q70, P0C738, A9J0Z6, P26547, Q6QCM2, Q76QZ9, Q07861, P09250, Q9IW62, P21036, A9J0S4, P17382, Q6QCW0, P21074, P50788, P21028, B9A5A8, P33859, A9J0V2, P36725, Q6QCL6, P68597, P36736, P18095, B9A5C6, P03284, A9J0W7, P06927, Q98222, P33835, Q80912, Q73367, B9A5D6, O12792, A9J0R2, P03118, Q806A8, P33836, P68320, P04591, Q3KSQ4, Q9DUC4, A9J0N9, P04015, Q98261, P33837, P22425, P20874, Q4TUF4, P36716, A9J170, P27221, Q98216, P0DJY9, Q98157, P08666, Q5VHB9, P21089, A9J138, P06463, Q98317, P0CK28, P35256, P28864, Q5GFC8, Q9PX71, A9J0X6, P0DOD0, Q805Y6, Q6TUQ9, Q05128, P10189, Q8BEL5, Q9PX43, A9J107, Q80948, Q7T5D7, P33840, F5HC97, P52450, Q5VHC3, P21000, A9J1M0, Q45UF8, Q98315, P33842, Q9QJ40, P20978, Q5VHC6, P21001, A9J1K3, Q73369, Q98319, P0CK20, Q9ENL1, F5HIG1, Q76RC6, Q9QJ58, A9J1R0, O70901, Q98275, P33847, Q89865, P10192, B9A5C1, P21115, A9J1T7, P60170, Q98311, P60672, Q77375, P89431, B9A5E0, P03224, A9J152, Q01351, Q76SZ3, P68616, Q9WT46, P52375, B9A5D2, P68345, A9J1U3, P52516, Q98210, P33854, P60505, P52451, B9A5A7, P03199, A9J101, P24435, Q98256, Q89183, Q9WT54, P04850, B9A5B0, Q3KST3, A9J1L5, Q9QJ28, Q98188, P21060, F5HCP3, Q6WB98, B9A5D9, P03197, A9J0U9, Q01352, Q76SZ4, P33832, P16773, Q36634, B9A5D8, Q3KST5, A9J127, P52444, Q806B9, P21061, Q6SW10, P26629, Q3KSQ9, P30117, A9J1J4, P52445, Q7T5E1, P33855, F5HGQ8, Q77372, B9A5C5, Q3KSU2, A9J1K6, P20511, Q98294, P21069, F5H9Z4, P10211, B9A5B7, Q1HVB3, A9J136, P20523, Q805Y9, P21070, F5HAM0, P21022, Q5GFC2, P0C737, A9J0W9, P21085, Q806B8, P21066, P16741, P32991, E1U5P5, P03210, A9J0R8, P21119, Q89900, P21063, A8W995, P03347, Q5GFA9, P03206, A9J1K5, P21121, I1V175, P20990, P68620, P04592, E1U5P9, P21044, A9J114, P20542, I1V198, P33838, Q9QJ45, Q8JSZ3, Q8BEL7, P21104, A9J1E5, P20559, Q2KS41, P0CK27, Q69569, P0DOE0, B9A5A6, P33797, A9J0P1, P68491, Q6JGG8, P20991, Q6SW14, P68762, B9A5B8, P12537, A9J0V4, P20551, Q2KS68, Q89489, P89436, P11235, K7ZLN0, P03274, A9J161, P20510, Q82009, P20535, P52463, P21030, Q3KSR0, P0C717, A9J1L4, P68485, Q4JEP8, P33816, Q9QJ33, P36320, Q6TVI7, P30119, A9J0R6, P20512, Q82005, P33848, P52464, P0C763, B9A5B2, P0C734, A9J112, P68487, Q6QCI6, P33850, F5HF47, Q69091, F8S4P1, P34016, A9J0T9, P20513, Q77JF7, P33852, P16821, P04488, C9EA16, O57211, A9J103, Q9DUC3, Q6QCL5, P33853, F5H8Q3, P89475, Q5VHA2, P33065, A9J148, Q9WGGZ1, Q6QCL3, P33876, P16756, P68324, E1U5N3, P36713, A9J110, P68475, Q6QCT9, P21071, P16766, F5HAK9, Q6QCL1, O70739, A9J1V5, P68477, Q6QCQ2, P21067, Q6SW63, Q9Q0U6, Q67721, Q9QU30, A9J0X0, P20547, Q6QCJ5, P33856, F5HAE6, P16827, Q6QCT4, P03207, A9J123, P20548, Q6X674, P21068, P52548, P52376, Q6QCQ1, Q3KSS8, A9J0U1, P20553, Q6QCP5, Q89186, Q06092, Q2HR92, Q6QCJ9, P21106, A9J0U3, P68626, Q6QCM5, P68595, P16798, P09300, Q3KSU9, P21090, B8XTP8, P20526, Q775H9, P33794, P08560, P90489, Q3KSV0, P21039, A9J1G1, P21120, Q6QCN1, P68594, F5HFB4, P03179, Q3KSU6, P34013, A9J1J5, P20527, Q6QCU3, P20534, Q6SW55, Q3KSV4, Q9QCF1, P34014, A9J1L3, P20530, Q6QCN2, P33839, P16813, Q1HJV0, Q98198, P33860, A9J1I4, P21123, Q6QCN5, P20994, P09288, Q6WB99, Q98255, P21042, A9J134, P20552, Q98213, Q07032, P16731, P0DJX6, Q98274, Q9WSV7, A9J0Q7, F5HET4, Q98215, P21114, Q9WT06, Q3KSR5, Q7T5C1, P04133, A9J129, Q69548, Q98280, P68632, P52472, F5HF49, Q805Z9, Q9PZT0, A9J0W3, Q9QJ50, Q98197, P21096, P16762, P24935, Q98236, P12538, A9J0T7, F5H8R0, Q98259, P33849, P16787, P52448, Q98282, P21040, A9J0X5, Q69550, Q98248, P20993, Q6SWA4, Q2HR95, O40975, P20508, A9J1N4, P90463, Q98273, P68592, Q6SW89, Q1HVE7, Q98244, P03279, A9J1M1, Q9QJ46, Q98193,

P33827, P16786, P16789, Q806C1, P36712, A9J1N0, Q69558, Q98283, P21058, Q6SW82, P04294, Q98278, P35988, A9J0X2, Q9QJ43, Q98307, P21064, P16775, P59632, Q7T5D6, P03281, A9J1R4, Q9QJ41, Q98196, P33844, P17146, P16728, Q806C0, P24447, A9J1F0, Q69559, Q7T5C5, P20985, Q6SWC3, F5HGN8, Q98271, P52346, A9J1I7, P52529, Q7T5C4, P33833, P16833, P09291, Q98302, P09253, A9J1T0, P03293, Q7T5E9, P20987, P16721, F5HE74, Q8V727, P03195, A9J1V3, Q7TLC7, Q7T5D4, P0DJZ0, P10186, Q69551, Q7T400, Q3KST7, A9J1J3, P0DKB2, Q805Z8, P33841, Q20MD0, Q89882, Q98175, P89469, A9J0U5, Q9ENK7, Q7T5E8, P20989, Q20MD6, F5HHS3, Q806A4, Q2HRC6, A9J1R6, A5HBD5, Q89478, Q98300, Q9WF16, P16845, Q806C2, P21050, A9J0Y6, P35258, Q9YIE0, P20995, Q9WF14, P16849, Q98272, P68449, A9J1L0, Q9ENL4, Q6RK96, Q89485, Q9WF20, P17148, Q98301, P33822, A9J1F7, Q9INI4, Q9PWU3, P20996, Q98172, P16822, Q98237, P21081, A9J0Q2, Q89843, Q5EY84, P20983, Q98281, P52545, Q98310, P21080, A9J132, P20882, Q4JEP6, P33858, Q98203, Q2HRB2, Q98227, P33862, A9J1E3, P0C1C6, Q9PX68, P33857, Q98293, Q69554, Q7T5E6, P14351, A9J172, P03290, Q2KS40, P09279, Q98322, Q9WT45, Q7T401, P14075, A9J150, P03294, Q2KS44, P14348, Q98297, P24437, Q98284, Q0R5Q9, A9J1N6, P27557, Q6RK77, Q76QZ8, Q98312, P16801, Q806C4, P03383, A9J1C9, P03107, I1V197, P20531, Q87644, Q6SW48, Q805Z1, P04581, A9J1M3, Q05138, Q5EY48, P20842, Q98204, F5HFG3, Q89811, Q77377, A9J1I0, P03099, Q2KS77, Q5MQD0, Q98219, P16814, Q1WDN6, P20872, A9J1F2, P36753, Q2KS62, P03083, Q98328, P16797, Q806B4, P33064, A9J1I6, P36755, Q6RK85, A5HBD7, Q98206, F5HFJ8, Q98289, P03255, A9J1I2, P06794, Q9PX39, P20880, Q98205, P24439, Q85288, P03259, A9J1P3, P06418, I1V161, Q73370, Q6TVS6, P16781, Q7T5D2, P03243, A9J157, P32990, Q77SK4, P04611, Q6TVL3, P16847, Q806A5, P04491, A9J0Z4, P36735, Q9WF18, P04608, Q6TVM0, P0CK56, Q98270, P36705, A9J0X9, P33814, Q7ZBU5, P14079, Q6TVT7, P16719, Q98309, P0DJX0, A9J1D8, P25486, Q76630, F5HF23, Q6TVJ4, Q6SW79, Q7T5C2, Q3KSU3, A9J1D1, Q02515, I1V8P0, P04487, Q6TVJ8, P28282, Q98212, P03211, A9J0P3, P27558, Q6TUQ1, F7V996, Q6TVT5, P16816, Q98316, Q3KSS4, A9J0S7, Q80918, Q6TUQ0, P68608, Q6TVK9, P16746, Q98269, Q69022, Q80945, P06918, Q6TUP1, P33805, Q6TVL6, Q6SWC6, A7KCN3, Q1HVG4, Q89184, Q80946, Q6TUS9, P15423, Q6QCV5, P16776, Q98286, P68634, Q07045, Q80953, Q6TUY4, P24940, Q6TVN7, P16737, Q8V721, P06498, O13311, Q5MQC7, D0Z5U4, P21077, Q6TVK0, P16828, Q805Y1, P36707, Q20MC9, Q6Q1R9, D0Z5T3, P21062, Q6TVS8, P16829, Q7T5C8, P68978, Q83977, P35260, D0Z5S5, P24933, Q6TVK5, P16738, Q9YIW0, P36709, Q20MD1, Q9INI3, D0Z5T4, P68340, Q6TVJ0, P16770, Q98202, P21047, Q20MC7, P69481, D0Z5U8, P0DOE5, Q6TVR8, P28275, Q98321, P33819, Q83976, P52439, Q9PWU2, P36714, Q6TVU9, P32988, Q805Z3, P06497, Q9WF13, P52440, D0Z5U9, P22112, Q6TVU1, P04413, Q7T5C6, P03242, G8H3V2, Q9YJJ8, D0Z5U3, P21132, Q6TVK6, P09722, Q806A6, P03191, Q80924, P05956, D0Z5U1, P20841, Q6TVI8, Q6SW00, Q98279, P0C6Z1, D6NGF9, P69726, D0Z5R9, P33831, Q6TVM5, F5HDK1, Q805Y0, F5HGH5, I1V8N7, P05954, Q80929, Q6Q1S2, Q6TVK4, P69332, Q98186, Q82040, I1V8N8;

P13423, Q9S5G6, Q7CCJ3, Q9L6R5, Q00473, C6DHE3, P9W1Q6, P37669, P42382, P31494, Q9AIX9, P9WL65, B1JS09, P9WLS9, Q83F12, Q2FDM1, P39180, P58237, P21979, Q9L6Q8, Q9HUF7, P0AG01, L8FKX3, B1LLW8, P26950, P45680, Q9AJ64, O53379, Q56978, Q0SYY3, P62605, Q2FUX3, P9WGU1, P72139, Q07297, Q57HS2, P26403, B4TNU6, P0A569, Q1R4E1, Q0PAS1, C3PCX2, Q9AJ75, P0AB35, P9WG11, P27833, P11089, Q6GDG4, P9WQP1, P9WJA3, Q7A3D7, B4SZ40, P26406, A8G841, P0DOA7, B5QVI4, P18194, Q73DZ5, B0RVK4, P0AB37, P9WGU0, B7MH57, Q06968, Q6G636, P9WIR7, Q9ZGM0, Q6GDN3, P0AAA8, P37746, Q0SYY4, P9WJD7, B5XYX5, P0C109, Q63GD0, O67998, P33792, Q0P9X8, Q1CNJ1, Q06970, Q31SH3, P9WMK1, P60665, Q6G6A8, B7NTE8, Q07024, P9WLS5, P9WKN4, P27828, P0A3P1, Q7A6D2, Q04974, Q04976, A1VZQ4, A4TRB6, Q06982, Q3YTH5, P9WPE7, Q4A122, Q79ZY3, A8A6P9, Q48476, P19478, O32629, B5BIU1, P0A3P2, A8Z0C1, O66256, O31822, Q6F7F9, B5BIU3, Q06983, P18012, P9WK61,

Q05852, Q5HDQ9, A9R8J0, Q06951, P18164, P44935, Q7MYM6, E4QEX4, B9DQ98, P16665, Q8FVC3, Q57254, Q66G07, P02975, Q6G6A5, P9WQN9, Q5HD54, Q8NV83, BILLW7, Q50864, Q92BW7, Q83AF7, B4F1W8, P0C0J7, Q5HQE7, P37917, Q83BT6, P9WMK0, P0AC79, E3PPC4, P18014, J7I4B7, Q6GDU6, Q53587, Q04866, P52642, Q48754, P14727, B5QVI6, Q9LBG3, P31495, Q83F59, P9WN15, P50927, P0AC78, P0CK93, B2TT54, P9WQP3, Q5HLD1, P31784, Q6CZF1, Q8Z5I4, P9WMI7, O30620, B7UNB2, P11657, P0DJH1, P07643, Q6U1I3, P50928, A7FD62, P11312, Q03947, P0C2T2, Q8CR67, Q5HCY4, O33789, P37748, Q83AX3, P68641, A1AHW3, Q9KKA3, Q6G2B2, P29721, Q9RNC7, Q84I68, B7M5E2, P04740, Q54150, P9WQB1, P77682, P16952, P0AG02, P0A236, Q83A32, P21762, Q1CNJ0, Q2YLR6, Q9S3N1, P19649, F7YJG6, Q1RGK9, C4ZZ62, P02973, P9WI55, P9WPE5, P43413, Q7BQ98, A9MXG6, Q56083, Q2YIU6, P26276, Q8FBP8, P05430, Q81IA1, P29720, Q9R2W4, P29697, BILLW6, P33781, A7X6T9, P9WNK5, Q9S5G3, P46861, B5BIU2, Q00329, Q579D9, P0C0B3, P27835, P0CL66, P54166, P29724, Q04972, P0A3N4, A8A6Q0, Q06971, Q7A377, P9WK45, Q06963, Q83D73, Q8Z396, P0A1P4, Q9ZDH0, P27951, O33953, O31178, A6U0C2, P38369, Q45207, Q9F9F2, Q1CNI9, Q06974, Q8VSC3, Q06277, Q7DBF3, Q9HTB6, A7FD61, P27243, P43112, P45430, B6I4D1, Q8KQL6, Q2FI60, P37761, G3XD61, Q52764, B1IWA5, P06179, P18011, B5XK69, Q8DR60, P55293, P43109, P37742, Q45214, Q661N6, B7LU62, P9WIG7, A5IRJ3, P55294, P37749, Q9KH57, Q9L6R7, P0A2K7, Q03946, P9WMU1, Q5LGZ8, P37745, P43110, P37755, P0A687, Q9X6B1, P95730, P96989, Q8CPR3, P26391, P37750, Q04I02, B6I4D2, P0AEP6, Q2FDT8, Q53020, Q9S5G4, P37763, Q9RND2, P26405, P9WIG4, Q63K34, P37792, Q83EK8, A0R9F0, B0RVL0, P71241, P0A5B8, B5FN86, P25733, Q2FV52, P29723, P9WG64, Q46769, P21876, P26404, P9WIG5, P26949, B5EZ53, P0DJ01, B7H9Q4, P0C7J0, P26388, P50929, Q8ZAE1, Q3KMQ9, Q2YWD9, P9WJD9, P9WGM7, P61888, P29228, Q48478, P9WMU0, Q02192, P0AG00, P18195, Q65IA4, P37780, Q9XC60, P50930, B7LU61, P0C0Z7, Q5HCY1, P02974, Q9L5X1, P31782, Q45215, Q05347, Q03084, Q63K37, B5FN87, P0DH58, Q8NXC3, Q51832, Q8KIU8, P16624, A6TGI3, Q5ZXP3, Q6GDN1, Q49575, Q9L5X0, P9WGE7, Q45212, P37781, G3XD23, Q9X6B2, B5QVI5, P15921, Q81YW9, P26392, P0DMP6, P50931, C0Q3A6, P16625, P60157, Q8FDQ2, P0DF61, P23504, P11000, P0A235, B2TU00, P26948, C3LHC1, P0CL67, C1EWE6, P37759, P67066, P0A3N5, Q8Z395, P48219, Q5HL49, Q53047, P0A4G3, Q53781, P0A5N3, P37784, Q8Z389, Q63K35, B7JNE4, B7JIT8, A8FED1, Q6E7F4, Q9L6R4, Q7PA29, B5L3X1, P48214, Q8CMZ9, P33406, P31304, Q2G2J2, P37751, P26395, Q8ZAE4, Q0SND0, G3XD94, Q9HUG6, P22940, Q9S642, P67067, P22882, B5L3F2, G4WJD4, Q4A0G5, P0C0J8, P42363, Q6G723, P36667, Q05342, Q1CBP2, Q45010, P31496, Q83BS0, P37916, P37777, Q3YVH0, O52972, A8ACU6, P24301, A7IY64, P0DJ00, Q9L5W9, Q2G2U9, Q4KXC9, P26471, A8ACU5, Q9ZLT1, P37918, P80369, O32270, P26394, A9R8I9, A0QU51, B7MH58, P12834, Q2YZ63, P26493, P0DF60, A6QES8, P43111, Q48479, A7ZTZ6, P55980, Q02938, P20148, P17915, Q2SYI1, Q8XAS7, P9WQP0, B7L952, P69050, P0A3L9, Q81QT1, P9WIN9, P13367, Q8KQC3, Q50863, B1JPZ9, A1VYV6, Q04973, P85410, Q2MGH6, Q7VJ79, P37457, O06052, B1IWA6, P24428, B1MHR6, Q9ABR0, Q07408, P80582, P29230, Q56902, B7MR14, P26926, Q04975, P13415, Q8A2Z5, P57041, B7L953, Q05861, P35272, P33548, J9W7B2, Q8P120, P0A5Q3, P31781, Q49536, Q56903, A8ACU7, P94851, Q4L524, O06653, B1V8K7, E6MXW0, Q8XAQ3, P46729, B7NF99, P0A2U4, A0A0H3MGR5, Q9AHT6, P9WNF5, P37779, Q49537, Q2FE11, B7M5E0, Q83ES6, B7HU46, P9WI41, O30405, Q52657, Q8FBP9, P46730, Q1R4E2, Q326Z6, A0A0H3M3S8, Q99ZN9, P42364, P61887, Q49538, Q2FVC1, A7MQI6, P9WNB1, A9VSQ8, P9WHZ3, Q9A9H3, Q08137, P56258, P46731, B2VG51, Q03945, P9WK44, P0DC90, Q9KIJ3, P55254, O85341, Q9ZB73, B7UNB3, P9WNQ7, Q2YWW6, Q6GDU9, Q826C5, P9WP33, B1XAG6, P46732, Q7MYM5, P65645, O07750, Q5XC63, Q9CFZ5, P26393, P0DMP7, Q79FB3, A8A6P8, P9WNR7, Q6GI67, Q6G6I3, Q06952, P9WQB0, A9R8J1, P12809, A9MJ16, Q9LAB5, Q49803, Q49588, P0A4G4, B0RVK9, P26389, Q83AH2, B5YY43, P9WNK3,

Q49WE6, Q8NUV4, Q49VP4, Q00488, B5EZ52, P58248, Q57HS3, Q8X8T3, A5U990, P9WGT7, P31305, P44914, Q5JBG6, Q9KW51, B1IWA7, P0DOA6, B7IW03, P18159, Q2FE05, P13719, A9MJ17, A1KJU9, B4TB26, Q51473, P9WK60, P46024, P0A4V7, P37760, Q58YV9, Q99RE2, B2K060, P0A567, A7GKY0, Q2YW66, Q99RD4, P0C934, B5RFR1, P21160, B4SZ39, P72138, P24094, P29725, Q49771, P0C8S3, Q9HZ76, Q7A3K7, A1AHW4, P54925, A7X0P5, Q5HD61, Q6G6H5, P19993, Q8XAR8, Q50397, Q5PKK8, Q9ZGM1, Q9ZJ31, O31357, P9WIN6, P37778, A8G840, Q8CN38, Q6CZF0, P9WP32, Q2FZP7, P41484, Q3S2Y1, P24093, Q5PKK9, P0A4V5, B0RVK6, Q83EL0, Q72U69, P0C223, P9WIN7, P37744, Q31UJ1, Q4L9R5, Q8FBP7, P9WZN7, A6QFM7, P9WIM6, P77293, P43313, B5EZ54, P0C2T1, Q329X2, Q7A3J9, T2GP47, Q45011, Q5XDI6, P55253, Q329X1, Q9ZCX6, Q7MYM4, P0C1D7, Q99V75, P9WIM7, Q9JRN5, O68770, B5RFQ9, Q2YKY9, Q83IX6, Q9CCP6, P9WK74, Q83CY8, Q8P280, P0C7J4, Q83PH8, Q7DBF7, B1JPF1, P0A647, Q6GAR0, Q50703, Q51366, P9WNB3, B4TB27, P19361, P29229, A5U2B3, P0A5J1, P0A3U8, P0A4G2, P55257, A9MXG7, Q79FU3, B4TB25, P40136, Q3S2Y2, Q6FFS6, Q56598, Q93GW2, B7MR15, P14062, P21875, Q01411, A0A0H3M9Z0, P17953, P9WNF3, P27830, B7UNB1, Q5HLD2, C6DHE2, Q9ZKJ5, Q4L8Y7, P9WIB5, Q56623, P19421, C4ZZ61, P9WQP2, Q45206, O85342, P31502, P25393, P0A669, O66251, C0Q3A8, Q49WH7, B4TNU5, P9WPS9, Q9ZH99, Q9A1S2, Q57301, P35635, B1JPZ8, Q06947, Q45209, P37753, P9WK65, P9WPE4, O52957, Q52938, A7ZTZ8, P9WIB4, Q8ZAE3, Q06972, A9WNA0, Q56127, Q06953, O88005, P37458, P31951, Q8FBQ3, P62586, A0QWU8, P15599, Q05868, P18481, B2TTZ8, Q79FW5, P0AAA7, Q06981, Q48485, P0DMD0, P37747, G4WJD3, Q1CBP1, A5U3Q3, A1JI79, P42216, P9WK75, O34194, P9WQN6, Q9JRN7, Q31UI9, P9WJQ1, A7MQI7, P15488, Q48481, P0DC91, P37785, P19422, B2K059, Q05862, A7FD60, P42217, P0A0V0, P25734, P9WQN7, O83346, Q329X3, P9WJY7, A7ZTZ7, P11933, Q5L7M8, Q8DPY9, P68667, P60533, Q8ZAF1, O52956, Q8ZAF0, P0C7U7, P46733, P0A5P3, P0A619, Q83DJ3, A1AHW2, P0A5P9, Q8XAQ5, P04953, Q56872, Q2YKV1, Q2G1T6, O34191, Q6G2B4, P9WQN8, B7L8D5, A9R9H4, P9WK55, P0A5N9, P9WG65, Q5HLV2, Q0SYY5, P9WI01, B5YY42, P19528, Q7BJX9, Q53107, Q2YW63, D3QY10, Q6G2B3, A1KQD8, B3FN88, A4TSQ1, P42218, P15598, P08180, Q4UNE0, Q1CBP0, P9WHW9, B5RFR0, Q00045, Q89ZX0, Q00474, Q8NUU9, P26879, Q9R3F2, Q83CP9, Q8Z397, Q9X6B0, Q7BHI8, P23033, Q03155, Q9AJ83, B6I4D0, P0A5Q7, B2TTZ9, Q00046, A4Q8F7, P61711, Q45208, P0A521, Q6FYW8, P94217, A8G842, P69957, P18010, P26194, O51401, Q52658, Q8ZAF2, Q81U45, Q31UJ0, P57039, Q8X7P7, P26397, Q47592, P9WPE6, P46815, P38016, B1XAG4, P69958, P0CAX7, O32606, P58827, Q9AJ37, B7LU63, O33075, Q3YVG9, Q83E37, O31314, P26398, Q2SYH7, Q05433, A0R006, Q83E09, Q83IX5, P21207, P9WIP0, P9WIR0, P80069, Q9AJ79, Q0TAS9, P9WIM8, P26880, P02970, O30511, P14168, G3XD01, P24251, B4TNU7, Q8VQ99, C6DHE4, P23995, P9WIP1, P9WIR1, P46842, Q9AJ77, Q8Z386, P9WIM9, P26881, P14190, C5W022, P26402, P27829, P0ABW7, B7NTE9, P31631, Q66G05, P69960, P0A5Q5, P9WIR3, P9WIR6, Q9AJ80, A9MJ15, P0C873, Q7ARC3, P14191, P18009, Q99191, P27832, P9WPH9, C4ZZ60, Q7A423, P27836, P15917, B2RHG2, P25732, Q48919, Q9AJ82, B5FN88, P68588, P37919, Q6E7F2, D2AJU0, P26400, B2K058, P9WJD8, B7MH59, Q6GED5, B7NFA0, P42502, B2RHG4, P9WIR2, Q9F9L1, Q9AJ63, Q5PKK7, P69966, P9WIZ7, P21982, A6QK59, Q50862, Q8XAQ8, P9WNK7, P45341, Q2FV55, P0AC80, P23994, P9WIN8, P80200, Q9ZJD1, Q92JP8, Q8DVU8, P0A5Y3, Q68X15, P52616, P99160, Q03584, B5YY41, P0A565, Q0TAT1, Q9KJT6, Q077R2, P42213, Q83A83, P55746, P56876, Q4UNI5, Q1RJ14, P9WGT6, Q8YD01, P13253, P60158, Q83DP8, B7M5E1, P9WNK6, Q3YVG8, Q97PA9, Q57HS4, Q47334, Q03490, P16626, P37915, Q9ZD49, Q92ID4, Q81TU1, P9WKW3, P11764, Q4L980, Q56128, B1XAG5, Q6E7F1, B7NTE7, Q83AY0, A4WG18, Q8X8T4, P46841, P60532, Q04971, Q9AJ81, Q4UM04, P69965, P44067, O51941, Q5HCQ9, P26401, Q0TAT0, P9WIQ7, B7N288, P36429, B4SZ38, Q9S5G5, Q7MXK0, P07889, B9J2U2, Q92JF7, P13422, P31522, Q83CZ8, Q06969, Q7A2K6, Q48475, A4TRB5,

A0A0H2VDN9, B7NF98, Q53782, A9MXG5, Q01410, Q48899, P09239, Q6HNU4, Q3L8P3, Q83DN9, P68589, P34001, Q06973, Q79ZW0, Q03583, Q66G06, P9WKN2, Q1R4E3, Q7A2K8, Q6CZF2, Q9ZN40, O85343, P42384, Q5HH69, P0C1U6, P0AB36, P31527, Q48456, P05431, P18013, P26396, Q05032, P51836, Q9CNG8, Q99RX4, Q8Z388, P65301, A0Q4N6, Q00330, P76372, P0A5P5, A4TRB4, P0A5I9, и P37741;

P87020, P43588, Q9UQY2, A6ZTR3, C5P230, Q1E3R8, B3STN5, Q4WMJ7, Q03392, Q08723, O13834, O94275, P20967, B2ZRS9, Q9XZV1, E9RCR4, P15873, Q9P7S2, P53549, E9CX44, O74531, P53119, Q95WA3, Q4WMJ1, P0CB51, Q12377, P33298, P46589, O74783, P40985, Q95WA4, Q4WMJ9, Q59L12, P38204, O42931, Q1E8D2, Q09855, P24814, P0C016, Q4WMJ8, G1UB63, Q03280, P41836, O74623, P87060, A4GYZ0, P39940, Q4WMJ0, Q5A0X8, Q9UT05, O14250, O60022, Q5AB48, E9R9Y3, P0CH07, Q9P3U4, Q59XX2, P0CX83, O59770, Q9USX1, Q5F2J0, P46984, P0CH09, P38199, P50142, O74440, Q10329, Q00746, O60182, Q4WMJ5, P38764, Q9USS7, Q00022, Q9US13, Q9UT97, P06104, Q5ABZ2, Q92211, P40016, Q1K9C4, Q03834, Q04062, P38624, O00103, P0C7N7, Q04638, P38766, O60106, P25847, P87048, P25451, O00102, O74111, Q9US46, P35178, P38109, P25336, P0CH06, P23724, P21734, Q8X082, Q5AL03, P05759, Q10435, P32454, P0CH08, Q12417, P52492, Q3E833, P40034, Q06103, P38202, P36049, Q0C9L7, P21242, P15731, O14170, P36132, P53953, O14099, P53874, Q0C9L6, Q9USQ9, P0CG72, P25375, P38203, P38200, P34247, O42721, Q05583, P50086, Q08562, O94579, O74349, P52286, P38201, P0CW95, P85437, P40303, Q09765, Q09682, Q04781, Q9Y709, O94264, Q12018, Q03071, O43063, P23566, O94393, P35728, P40482, Q10311, P38205, F2Z266, P25043, P38820, P40555, C5P3X6, P32565, O74549, O13959, Q5AMT2, Q01939, P0CG63, Q92462, P53152, Q12250, O13685, P38630, O43069, P40302, O42646, Q09841, P29469, P38886, P22515, P38629, P38862, P30657, Q02159, P30656, P39014, P41878, P46595, Q08273, P53323, O14126, O94609, P33297, P33310, P50524, P33296, P23639, Q01532, P36612, P52490, P40327, P33311, P32496, Q99344, P32379, P07267, P23638, Q9P7R4, P33299, Q2UNX8, P20606, P52491, O74445, P00729, P18239, P28263, O94517, Q8TGE0, O94672, O74810, O74894, O13807, P37898, O13731, P21243, P36113, O74873, P15732, Q9UTG2, Q0C9L4, O74762, P19812, Q09720, P0CW94, Q9UUI5, Q07963, O14326, Q0C9L5, O42897, P33202, P22141, O74983, P15303, P54860, O75004, O13790, Q10335, O60152, P30655, Q8TG42, P0C8R3, Q5AJC0, Q03705, P15646, P40825, Q9C1X4, Q9Y7T8, Q9HFP8, Q01475, Q9UTN8, O94444, и Q9Y818;

A0A074TIL1, A0A0S4KF97, A0A0S4JQZ4, A0A0S4JAS1, A0A0S4J2H8, A0A0S4J8R3, A0A0S4IP92, A0A0S4IVI6, A0A074SMM4, A0A0S4JU95, A0A0S4JU2, A0A0S4J2G0, A0A0S4JKP3, A0A0S4JNU2, A0A0S4J4S8, A0A0S4J1D6, A0A0S4JJ69, A0A0S4JQW3, A0A0S4KGR9, A0A0S4J0S0, A0A0S4IJQ6, A0A0S4J021, A0A0S4JLK8, A0A0S4JET1, A0A0S4IM54, A0A0S4JTM6, A0A0S4JEP5, A0A0S4IXR8, A0A0S4J1A6, A0A0S4IT85, A0A0S4JB95, A0A0S4IP11, A0A0S4JG58, A0A0S4J014, A0A0S4JAG3, A0A0S4JBV9, A0A0S4IMD0, A0A0S4KGC5, A0A0S4IKB9, A0A0S4JMF9, A0A0S4JX3, A0A0S4IVI8, A0A074T0F7, A0A0S4KMS7, A0A0S4IQ67, A0A0S4JAF7, A0A0S4J3C2, A0A0S4J897, A0A0S4J998, A0A0S4JAD5, A0A074SUM1, A0A0S4ITE7, A0A0S4IJN2, A0A0S4KHF9, A0A0S4J6W7, A0A0S4J872, A0A0S4JS05, A0A0S4JQZ0, A0A074TVK6, B6DTN7, A0A0S4KLY4, A0A0S4JS11, A0A0S4J353, A0A0S4IXE4, A0A0S4J7G3, A0A0S4J4W4, A0A074T0B9, A0A0S4IXG7, A0A0S4IVU4, A0A0S4JB29, A0A0S4IIQ2, A0A0S4JB24, A0A0S4J5S1, A0A0S4IZD9, A0A074T0J3, A0A0S4JL29, A0A0S4IR72, A0A0S4JB58, A0A0S4JBI6, A0A0S4IL58, A0A074STG0, A0A0S4JJQ5, A0A074T2W9, A0A0S4JBM4, A0A0S4IXS4, A0A0S4JXN2, A0A0S4ILC9, A0A0S4IW93, A0A0S4JIN3, A0A0S4KK21, A0A074T0J7, A0A0S4JD35, A0A0S4IS00, A0A0S4JBS2, A0A0S4J5K3, A0A0S4J654, A0A0S4IJS0, A0A0S4J299, A0A074TCC9, A0A0S4J4B4, A0A0S4J0N5, A0A0S4IRK3, A0A0S4JNX5, A0A0S4J9S4, A0A0S4JUB6, A0A0S4JDR2, A0A074TII3, A0A0S4J954, A0A0S4KLL4, A0A0S4KEG2, A0A0S4J8T9, A0A0S4JJV0,

A0A0S4JF82, A0A0S4J7H1, A0A074TWU5, A0A0S4JF41, A0A0S4JFA0, A0A0S4JS89, A0A0S4JE28,
 A0A0S4KFY6, A0A0S4J5C1, A0A0S4J603, A0A074T241, A0A0S4IL47, A0A0S4J985, A0A0S4IT79,
 A0A0S4JHS5, A0A0S4JCG7, A0A0S4KQ64, A0A0S4JQ27, A0A074SLI8, A0A0S4J840, A0A0S4JIC5,
 A0A0S4KEN7, A0A0S4IPW7, A0A0S4IR61, A0A0S4IS67, A0A0S4IMD6, A0A074SV31, A0A0S4JEJ4,
 A0A0S4KIF1, A0A0S4JD68, A0A0S4JLC0, A0A0S4JTS4, A0A0S4JNW2, A0A0S4JRC8, A0A074SKW9,
 A0A0S4IZX6, A0A0S4JHE0, A0A0S4JT29, A0A0S4JSD2, A0A0S4J100, A0A0S4J3U1, A0A0S4IMY9,
 A0A0S4JMU5, A0A0S4J9N3, A0A0S4IVH1, A0A0S4JQW5, A0A0S4ISI2, A0A0S4JAQ6, A0A0S4JC49,
 A0A0S4JDY8, A0A0S4JN05, A0A0S4ILK6, A0A0S4JHG5, A0A0S4KGV4, A0A0S4J5I5, A0A0S4IQA7,
 A0A0S4IV27, A0A0S4JAM9, A0A0S4JJG5, A0A0S4JQB6, A0A0S4JLH4, A0A0S4IVN7, A0A0S4JEZ5,
 A0A0S4IM08, A0A0S4IH88, A0A0S4JLB2, A0A0S4JEE7, A0A0S4IVX6, A0A0S4IU55, A0A0S4IN83,
 A0A0S4IZ03, A0A0S4IVV6, A0A0S4KEL3, A0A0S4ISG8, A0A0S4JVI0, A0A0S4IHK7, A0A0S4JC54,
 A0A0S4IKB3, A0A0S4J7S2, A0A0S4JD74, A0A0S4JQ06, A0A0S4J746, A0A0S4JA77, A0A0S4JF29,
 A0A0S4JAE3, A0A0S4JFY5, A0A0S4JMQ7, A0A0S4J7Q5, A0A0S4J1U3, A0A0S4KK93, A0A0S4IHU9,
 A0A0S4J2L4, A0A0S4ITD5, A0A0S4J7Q7, A0A0S4JP32, A0A0S4IWS5, A0A0S4JB17, A0A0S4ILT2,
 A0A0S4JLL8, A0A0S4JDS1, A0A0S4JBL4, A0A0S4JU85, A0A0S4JRD7, A0A0S4J2K2, A0A0S4IU91,
 A0A0S4IXT3, A0A0S4KJT6, A0A0S4JFC9, A0A0S4JNK9, A0A0S4JV99, A0A0S4JVN7, A0A0S4J113,
 A0A0S4JAQ3, A0A0S4IXN5, A0A0S4ILX2, A0A0S4IQE4, A0A0S4KF94, A0A0S4JEZ2, A0A0S4IK14,
 A0A0S4KEC2, A0A0S4JE78, A0A0S4IND6, A0A0S4J3T7, A0A0S4JTK3, A0A0S4JJF0, A0A0S4IMB0,
 A0A0S4JL12, A0A0S4IQP3, A0A0S4JV52, A0A0S4ITN5, A0A0S4J2M0, A0A0S4IX99, A0A0S4J6B1,
 A0A0S4J0U7, A0A0S4IMZ0, A0A0S4J7H0, A0A0S4JF05, A0A0S4JGN7, A0A0S4KK37, A0A0S4JDT0,
 A0A0S4JS26, A0A0S4JD14, A0A0S4ITR1, A0A0S4J0H7, A0A0S4J260, A0A0S4JWD6, A0A0S4J8Q8,
 A0A0S4JE04, A0A0S4JNM8, A0A0S4J7L5, A0A0S4JP43, A0A0S4J3A2, A0A0S4IXY3, A0A0S4J419,
 A0A0S4J0Z0, A0A0S4IY44, A0A0S4JRN5, A0A0S4KHD7, A0A0S4J0F0, A0A0S4J4L7, A0A0S4J539,
 A0A0S4J3Q1, A0A0S4J542, A0A0S4IL46, A0A0S4KL26, A0A0S4JEG7, A0A0S4JVS2, A0A0S4KP55,
 A0A0S4J0G9, A0A0S4JJ63, A0A0S4IP14, A0A0S4J8P6, A0A0S4J2R4, A0A0S4J761, A0A0S4IJN8,
 A0A0S4JSG5, A0A0S4IP99, A0A0S4JHM1, A0A0S4IN27, A0A0S4KEC0, A0A0S4JSC5, A0A0S4J4G2,
 A0A0S4JAN4, A0A0S4JEP2, A0A0S4J9M5, A0A0S4ISU4, A0A0S4J604, A0A0S4ILR7, A0A0S4JGL5,
 A0A0S4J0K0, A0A0S4JSB8, A0A0S4JLZ0, A0A0S4J0Q7, A0A0S4IVU5, A0A0S4J1U5, A0A0S4IQP4,
 A0A0S4IT62, A0A0S4JUR5, A0A0S4IU73, A0A0S4J6B0, A0A0S4JCX5, A0A0S4JCT9, A0A0S4J2U8,
 A0A0S4KJA7, A0A0S4J8U4, A0A0S4JS12, A0A0S4JWB3, A0A0S4ISN8, A0A0S4JDX7, A0A0S4J592,
 A0A0S4IU40, A0A0S4IJ71, A0A0S4J3B3, A0A0S4JCC6, A0A0S4JAU0, A0A0S4J360, A0A0S4JG36,
 A0A0S4JNL2, A0A0S4IWB9, A0A0S4J805, A0A0S4JMG0, A0A0S4JG17, A0A0S4J206, A0A0S4J4C3,
 A0A0S4ILW5, A0A0S4KIB1, A0A0S4JZB5, A0A0S4IR85, A0A0S4IVQ8, A0A0S4JSH3, A0A0S4KIR5,
 A0A0S4JK76, A0A0S4IZC7, A0A0S4JSA1, A0A0S4JJG7, A0A0S4IMS3, A0A0S4IY39, A0A0S4IWU0,
 A0A0S4J4P0, A0A0S4JEG9, A0A0S4IW61, A0A0S4ITN3, A0A0S4J2P7, A0A0S4IS41, A0A0S4KMOV2,
 A0A0S4J278, A0A0S4JVZ3, A0A0S4JU20, A0A0S4JPM5, A0A0S4IRQ2, A0A0S4JTY6, A0A0S4J8I4,
 A0A0S4J2V2, A0A0S4IVC7, A0A0S4IZW2, A0A0S4JHI2, A0A0S4JU35, A0A0S4J6M1, A0A0S4JMU7,
 A0A0S4JLM8, A0A0S4JMV1, A0A0S4JEK1, A0A0S4J5X0, A0A0S4JL76, A0A0S4JJI3, A0A0S4JPN6,
 A0A0S4J254, A0A0S4IQI0, A0A0S4KK75, A0A0S4JEX0, A0A0S4JEH8, A0A0S4IV96, A0A0S4JFV3,
 A0A0S4IZX5, A0A0S4KIT5, A0A0S4JAW7, A0A0S4IIS0, A0A0S4J5A0, A0A0S4KHE4, и A0A0S4IUK8;

B6KAM0, P90661, Q8IE47, P14593, P18269, Q4U9M9, P23253, P13826, P50498, P04934, P13828,
 P13814, P50490, P19597, P02897, P02890, P09792, Q02752, P18270, P06914, P15714, P08569, P68874, P06016,

P08515, Q8MZJ8, P15964, P08676, P22622, P08677, Q25540, P02892, P87020, P42665, P18271, P13815, P20287, O96175, P35661, P08418, P29030, P62884, P67877, Q07828, P50491, C6KTB7, P04926, P02894, Q9TY95, Q5F2J0, Q03400, P08675, Q95WA4, Q9F9F2, P35666, Q9AJ37, Q8IE95, P09841, Q95WA3, P04922, P50492, P08672, Q05870, P05691, Q25619, P26332, Q03994, P08673, P19260, P06015, P31008, P17503, P16445, P02893, P67878, P15744, Q9XZV1, P08307, P21849, P32072, P69192, P22545, Q8I5D2, P08674, P14223, Q4UNE0, P61074, Q4FX73, P22621, P26694, P54190, Q25306, P13399, Q01443, P02898, Q4UM04, P81860, Q8IKW2, P26624, P06915, P50489, Q4UNI5, Q7KQM2, P02891, B6KV60, Q03110, P21303, P62883, B3STN5, и P23093;

P04156; и

β-амилоидного пептида (Aβ; P05067), Тау (P10636), α-синуклеина (P37840), «слитого при саркоме» (FUS) белка (P35637), супероксиддисмутазы (P00441), TDP-43 (Q13148), C9ORF72 (Q96LT7), убиквитин-2 (UBQLN2) (Q9UHD9), хантингтина (P42858), Aβγ (Q9Y287), цистатина C (P01034), Notch3 (Q9UM47), глиофибрилярного кислого белка (GFAP; P14136), сейпина (Q96G97), транстиретина (P02766), серпинов (P01009 и других), легких цепей иммуноглобулина (P01834 и других), тяжелых цепей иммуноглобулина (P01857 и других), амилоидного белка A (P0DJ18), островкового амилоидного полипептида (амилина; P10997), медулина (лактадгерина; Q08431), аполипопротеина AI (P02647), аполипопротеина AII (P02652), аполипопротеина AIV (P06727), гельзолина (P06396), лизоцима (P61626), фибриногена (P02671, P02675), бета-2 микроглобулина (P61769), кристаллинов (P02489 и других), родопсина (P08100), кальцитонина (P01258), атриального натрийуретического фактора (P01160), пролактина (P01236), кератоэпителина (Q15582), кератинов (Q14533 и других), кератиновых белков промежуточных филаментов (P35908 и других), лактоферрина (P02788), поверхностно-активного белка C (SP-C) (P11686), одонтогенного амелобласт-ассоциированного белка, (A1E959), семеногелина I (P04279), аполипопротеина C2 (ApoC2) (P02655), аполипопротеина C3 (ApoC3) (P02656), хемотаксического фактора лейкоцитов-2 (Lect2) (O14960), инсулина (P01308), галектина-7 (Gal7) (P47929), корнеодесмозина (Q15517), и белка CFTR (P13569).

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором субъект был выбран для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).

24. Способ по любому из пп. 1-23, включающий стадии:

(i) выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA);

(ii) введения CD25-ADC субъекту.

25. Способ по любому из пп. 6-24, в котором заболевание представляет собой патоген-ассоциированное заболевание или пролиферативное заболевание, такое как злокачественное новообразование.

26. Способ по п. 25, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование

представляет собой солидную опухоль.

27. Способ по п. 26, в котором солидная опухоль представляет собой сформированную опухоль

28. Способ по п. 27, в котором сформированная опухоль представляет собой опухоль, диагностированную или идентифицированную у наивного субъекта.

29. Способ по п. 27, в котором сформированная опухоль представляет собой рецидивирующую опухоль.

30. Способ по п. 26, в котором солидная опухоль представляет собой метастатическую опухоль.

31. Способ по п. 26, в котором солидная опухоль содержит CD25-отрицательные неопластические клетки или состоит из них.

32. Способ по любому из пп. 25-31, в котором солидная опухоль связана с инфильтрирующими CD25-положительными клетками;

необязательно, при этом солидная опухоль ассоциируется с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.

33. Способ по п. 32, в котором солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака молочной железы (включая тройной негативный рак молочной железы), колоректального рака, рака желудка и пищевода, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, головы и шеи.

34. Способ по п. 31, в котором солидная опухоль связана с низкими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.

35. Способ по любому из пп. 25-31, в котором солидная опухоль не связана с инфильтрирующими CD25-положительными клетками.

36. Способ по п. 25, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой лимфому или лейкоз.

37. Способ по п. 36, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование выбрано из:

лимфомы Ходжкина;

неходжкинской лимфомы, включая диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), хроническую лимфатическую лимфому (ХЛЛ), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны (MZBL); и

лейкозов, включая волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), вариант волосатоклеточного лейкоза (вариант ВКЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), такой

как положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) или отрицательный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ (Ph- ОЛЛ)

38. Способ по любому из пп. 25, 36 или 37, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование связаны с повышенными уровнями регуляторных иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки.

39. Способ по п. 38, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой хроническую лимфатическую лимфому (ХЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) и В-клеточную неходжкинскую лимфому.

40. Способ по любому из пп. 36-39, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой ОМЛ.

41. Способ по п. 25, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой циркулирующую опухоль или циркулирующие опухолевые клетки.

42. Способ по п. 41, в котором циркулирующая опухоль или циркулирующие опухолевые клетки представляют собой метастатические клетки или содержат их.

43. Способ по любому из пп. 41 или 42, в котором субъекты представляют собой:

- а) субъектов, которые имеют, подозреваются в наличии, у которых диагностирована первичная опухоль с метастатическими характеристиками, такими как высокометастатический прогноз или повышенная экспрессия одного или более биомаркеров метастатического рака;
- б) субъектов, которые имеют или подозреваются в наличии одной или более метастатических опухолей;
- в) предоперационные или послеоперационные субъекты, у которых операция заключается в удалении части или всей солидной опухоли. Как правило, выбранные предоперационные или послеоперационные субъекты начинают лечение не более чем через 4 недели с даты операции, например, не более чем через 2 недели или не более чем через 1 неделю.

44. Способ по п. 25, в котором патоген-ассоциированное заболевание является вирусным, бактериальным, грибковым, ассоциированным с простейшими, паразитарным, ассоциированным с прионами или белковыми агрегатами

45. Способ по любому из пп. 25 или 44, в котором патоген-ассоциированное заболевание выбрано из: аденовирусной инфекции, ВИЧ/СПИДа, альфа-вирусного энцефалита, аренавируса, аргентинской геморрагической лихорадки, переносимого членистоногими вирусного энцефалита, птичьего гриппа, боливийской геморрагической лихорадки, болезни Борна, ветряной оспы, чикунгуньи, инфекции, вызванной вирусом Коксаки, геморрагической лихорадки Конго-Крым, цитомегаловирусной инфекции, лихорадки Денге, восточного энцефалита лошадей, лихорадки Эбола, эховирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра, опухоли, связанной с вирусом Эпштейна-Барра, пятой болезни, филовируса,

флавивируса, краснухи, синдрома «рука-нога-рот», геморрагической лихорадки с почечным синдромом, инфекции, вызванной вирусом герпеса (*Herpesviridae*), инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, вируса опоясывающего герпеса, эпидермальных поражений, связанных с вирусом папилломы человека, рака шейки матки, связанного с вирусом папилломы человека, мононуклеоза, гриппа, японского энцефалита, саркомы Капоши, корейской геморрагической лихорадки, кьясанурской лесной болезни, лихорадки Ласса, лимфоцитарного хориоменингита, марбургской вирусной болезни, кори, контагиозного моллюска, эпидемического паротита, энцефалита долины Мюррей, диареи, связанной с норовирусом, омской геморрагической лихорадки, ортомиксовируса, инфекции, вызванной вирусом парагриппа, парамиксовируса, инфекции, вызванной парвовирусом B19, пикорнавируса, поксвируса, бешенства, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, лихорадки долины Рифт, ротавирусной диареи, краснухи, кори, натуральной оспы, энцефалита Сент-Луис, клещевого энцефалита, ветряной оспы, вариолы, венесуэльского энцефалита лошадей, вирусных геморрагических лихорадок, западного энцефалита лошадей, вируса Западного Нила, желтой лихорадки, и вируса Зика;

актиномикоза, острого простатита, анаэробной инфекции, бациллярного пелиоза, бактериемии, бактериальной пневмонии, *Bacteroides ureolyticus*, синдрома Баджо-Йошинари, лихорадки Барку, бартонеллеза, желчной лихорадки, ботриомикоза, кампилобактериоза крупного рогатого скота, бразильской пурпурной лихорадки, бразильской геморрагической лихорадки, абсцесс Броди, болезни, вызываемой *Burkholderia cepacia*, язвы Бурули, кампилобактериоза, *Capnocytophaga canimorsus*, кардиограммы, болезни Карриона, *Chlamydia suis*, холеры, бактериального простатита, остеомиелита, эндодонтических поражений, плевропневмонии крупного рогатого скота, дерматита, дифтерии, дифтерийного стоматита, эпидурального абсцесса, эпиглоттита, рожистого воспаления, болезни легионеров, дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки, синдрома Фитц-Хью-Куртиса, копытной гнили, *Gardnerella vaginalis*, склерозирующего остеомиелита Гарри, паховой гранулемы, гемофильного менингита, моноцитотропного эрлихиоза, синдрома Лемьера, проказы, листериоза, болезни Лайма, менингококковой инфекции, инфекции, вызываемой комплексом *Mycobacterium avium*, некротизирующего фасцита, нокардиоза, номы, омфалита, флегмоны глазницы, пародонтального абсцесса, периорбитального целлюлита, перитонзиллярного абсцесса, болезни Потта, проктита, инфекции, вызванной *Pseudomonas*, пситтакоза, пиемии, пиомиозита, Ку-лихорадки, ретрофарингеального абсцесса, сальмонеллеза, инфекции, вызванной *Serratia*, шигеллеза, сыпи, связанной с южным клещем, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома, бруцеллеза, сифилиса, столбняка, синдрома токсического шока, траншейной лихорадки, тропической язвы, tuboовариального абсцесса, инфекции, вызванной *Ureaplasma urealyticum*, туберкулеза, вертебрального остеомиелита, синдрома Фридериксена-Уотерхауза, коклюша, ксантогранулематозного остеомиелита и иерсиниоза;

аспергиллеза, кандидоза, кокцидиомикоза, инфекции, вызванной *Cryptococcus gattii*, онихомикоза, микроспоридиоза, мукормикоза, пневмоцистной пневмонии, споротрихоза, бластомикоза, инфекции, вызванной *Candida auris*, инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, грибковой инфекции глаз, включая кератит и эндофтальмит, гистоплазмоза, мицетомы, дерматофитии, включая дермофитию стопы, дерматомикоз гладкой кожи и таларомикоз;

акантамебного кератита, африканского трипаносомоза, птичьей малярии, бабезиоза, бесноитиоза, бластоцистоза, болезни Шагаса, криптоспоридиоза, циклоспориаза, диентамебиаза, лямблиозов, гистомоноза, малярии, инфекционного иммунитета, энцефалита, вызванного амемой *Sappinia*, трипанозомоза, токсоплазмоза, трихомоноза и трипаносомоза;

эхинококкоза, амебиаза, анкилостомоза, ангиостронгиленоза, анизакиаза, аскаридоза, балантидиоза,

гранулематозного амебного энцефалита, байлисаскаридоза, шистосомоза, капилляриоза, клонорхоза, цистицеркоза, дифиллоботриоза, филяриатоза, энтеробиоза, фасциолеза, фасциолепсоза, гнатостомоза, гетерофиоза, гименолепидоза, лейшманиоза, описторхоз, лоаоза, онхоцеркоза, парагонимоза, саркоцистоза, тениоза, токсокароза, трихинеллеза и трихуриоза;

болезни Крейтцфельда-Якоба (CJD), включая ятрогенный, вариантный, наследственный и спорадический подтипы, фатальной семейной бессонницы (FFI), синдрома Герстмана – Штраусслера – Шейнкера (GSS), куру и варибельной протеаза-чувствительной прионопатии (VPSPr);

болезни Альцгеймера, церебральной β -амилоидной ангиопатии, дегенерации ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме, болезни Паркинсона и других синуклеинопатий, таупатий, лобно-височной лобарной дегенерации, FTL D–FUS, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Хантингтона, наследственной деменции британского типа, наследственной деменции датского типа, наследственного геморрагического инсульта с амилоидозом, церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезни Александра, сейпинопатии, семейной амилоидной нейропатии, старческого системного амилоидоза, серпинопатии, AL-амилоидоза, АН-амилоидоза, АА-амилоидоза, диабета II типа, медиального амилоидоза аорты, амилоидоза A α AI, амилоидоза A α AI, амилоидоза A α IV, семейного амилоидоза финского типа (FAF), лизоцимового амилоидоза, фибриногенового амилоидоза, диализного амилоидоза, миозита/миопатии с тельцами-включениями, пигментного ретинита с мутациями родопсина кошки, медулярной тиреоидной карциномы, кардиального предсердного амилоидоза, гипофизарной пролактиномы, наследственной решетчатой дистрофии роговицы, узелкового амилоидоза кожи, телец Мэллори, множественной системной атрофии, лактофетринового амилоидоза роговицы, легочного альвеолярного протеиноза, амилоидной одонтогенной опухоли (Пиндборга), амилоида семенных пузырьков, вызванного аполипротеином C2 амилоидоза, вызванного аполипротеином C3 амилоидоза, Lect2 амилоидоза, инсулинового амилоидоза, амилоидоза галектина-7 (первичного локализованного кожного амилоидоза), корнеодесмозинового амилоидоза, вызванного энфувиртидом амилоидоза, кистозного фиброза и серповидно-клеточной анемии.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором субъект получил адоптивный перенос клеток.

47. Способ по любому из пп. 1-46, в котором субъект был выбран для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток.

48. Способ по любому из пп. 1-47, включающий стадии:

(i) выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток;

(ii) введения CD25-ADC субъекту.

49. Способ по любому из пп. 46-48, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой трансплантацию костного мозга.

50. Способ по любому из пп. 46-49, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой перенос аутологичных клеток.

51. Способ по любому из пп. 46-49, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой перенос аллогенных клеток.
52. Способ по любому из пп. 46-51, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой перенос стволовых клеток.
53. Способ по любому из пп. 46-52, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой перенос иммунных клеток.
54. Способ по любому из пп. 46-53, в котором субъект получил перенос адоптивных клеток за по меньшей мере 3 месяца до введения CD25-ADC, например, за по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.
55. Способ по любому из пп. 46-54, в котором CD25-ADC вводят по схеме применения QW (один раз в неделю).
56. Способ по любому из пп. 46-55, в котором доза вводимого CD25-ADC составляет 10, 20, 25, 27.5, 30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, или 80 мкг/кг.
57. Способ по любому из пп. 1-7 или 22-56, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с клеточной терапией.
58. Способ по п. 57, в котором CD25-ADC вводят до клеточной терапии;
необязательно, при этом CD25-ADC вводят за 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток до клеточной терапии.
59. Способ по любому из пп. 57 или 58, в котором иммуносупрессивная активность популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта снижается на по меньшей мере 90% перед проведением клеточной терапии.
60. Способ по любому из пп. 57-59, в котором размер популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта уменьшается на по меньшей мере 90% перед проведением клеточной терапии.
61. Способ по п. 60, в котором регуляторные иммунные клетки представляют собой регуляторные Т-клетки.
62. Способ по п. 57, в котором CD25-ADC применяют одновременно с клеточной терапией.
63. Способ по любому из пп. 57-62, в котором клеточная терапия включает введение аутологичных клеток.
64. Способ по любому из пп. 57-62, в котором клеточная терапия включает введение аллогенных

клеток.

65. Способ по любому из пп. 57-64, в котором клеточная терапия включает введение стволовых клеток.
66. Способ по любому из пп. 57-65, в котором клеточная терапия включает введение иммунных клеток.
67. Способ по п. 66, в котором иммунные клетки представляют собой Т-клетки, натуральные клетки-киллеры (NK), натуральные киллерные Т-клетки (NKT), лимфокинактированные клетки-киллеры (LAK) или макрофаги.
68. Способ по одному из пп. 63 или 67, в котором иммунные клетки экспрессируют химерного антигенного рецептора (CAR).
69. Способ по любому из пп. 57-68, в котором клеточная терапия включает введение CAR Т-клеток.
70. Способ по п. 69, в котором CAR Т-клетки представляют собой CAR Т-клетки 1-го поколения, CAR Т-клетки 2-го поколения, CAR Т-клетки 3-го поколения, CAR Т-клетки 4-го поколения, TRUCK клетки, умные CAR клетки или iCAR.

71. Способ лечения заболевания у субъекта, причем нарушение характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту, при этом субъект:
- (I) получил адоптивный перенос клеток; или
 - (ii) был выбран для лечения на основании того, что он получил адоптивный перенос клеток.
72. Способ по п. 71, дополнительно включающий стадию выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток.
73. Способ по любому из пп. 71 и 72, в котором заболевание определено в любом из пп. 24-37.
74. Способ по любому из пп. 71-73, в котором адоптивный перенос клеток определен в любом из пп. 41-45.
75. Способ по любому из пп. 71-74, в котором субъект получил перенос адоптивных клеток за по меньшей мере 3 месяца до введения CD25-ADC, например, за по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.
76. Способ по любому из пп. 71-75, в котором CD25-ADC вводят по схеме применения QW.
77. Способ по любому из пп. 71-76, в котором доза вводимого CD25-ADC составляет 10, 20, 25, 27.5,

30, 32,5, 35, 37,5, 40, 42,5, 45, 47,5, 50, 55, 60, 65, 70, 75, или 80 мкг/кг.

78. Способ повышения эффективности клеточной терапии у субъекта, включающий применение клеточной терапии в комбинации с CD25-ADC.

79. Способ лечения заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC субъекту в комбинации с клеточной терапией.

80. Способ по п. 79, в котором заболевание определено в любом из п. 25-45.

81. Способ по любому из пп. 78-80, в котором CD25-ADC вводят перед клеточной терапией.

82. Способ по любому из пп. 78-81, в котором иммуносупрессивная активность популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта снижается на по меньшей мере 90% перед проведением клеточной терапии.

83. Способ по любому из пп. 78-82, в котором размер популяции регуляторных иммунных клеток у субъекта уменьшается на по меньшей мере 90% до введения DAA или композиции вакцины.

84. Способ по п. 83, в котором регуляторные иммунные клетки представляют собой регуляторные Т-клетки.

85. Способ по любому из пп. 78-80, в котором CD25-ADC вводят одновременно с клеточной терапией.

86. Способ по любому из пп. 78-85, в котором клеточная терапия определена в любом из пп. 63-70.

87. Способ выбора субъекта, подходящего для лечения с помощью CD25-ADC, включающий стадии:

(a) идентификации субъекта, который:

(i) имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA);
и/или

(ii) получил адоптивный перенос клеток, и/или

(iii) был выбран для лечения с помощью клеточной терапии; и

(b) выбора субъекта для лечения с помощью CD25-ADC.

88. Способ по п. 87, в котором заболевание определено в любом из п. 25-46.

89. Способ по любому из пп. 87-88, в котором адоптивный перенос клеток определен в любом из пп. 49-53.

90. Способ по любому из пп. 87-89, в котором субъект получил перенос адоптивных клеток за по меньшей мере 3 месяца до введения CD25-ADC, например, за по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.

91. Способ по любому из пп. 87-90, в котором клеточная терапия определена в любом из пп. 63-70.

92. Способ по любому из пп. 1-91, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с ингибитором контрольной точки или другим иммуностимулирующим агентом.

93. Способ по п. 92, в котором CD25-ADC можно вводить до ингибитора контрольной точки или другого иммуностимулирующего агента, одновременно с ингибитором контрольной точки или другим иммуностимулирующим агентом, или после ингибитора контрольной точки или другого иммуностимулирующего агента.

94. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой антагонист PD1.

95. Способ по п. 94, в котором антагонист PD1 выбран из пембролизумаба, ниволумаба, MEDI0680, PDR001 (спартализумаба), камрелизумаба, AUNP12, пидилизумаба, цемиплимаба (REGN-2810), AMP-224, BGB-A317 (тислейзумаба) и BGB-108.

96. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой антагонист PD-L1.

97. Способ по п. 96, в котором антагонист PD-L1 выбран из атезолизумаба (Тецентрик), BMS-936559/MDX-1105, дурвалумаба/MEDI4736 и MSB0010718C (Авелумаб).

98. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой агонист GITR (глюкокортикоид-индуцированного TNFR-связанного белка).

99. Способ по п. 98, в котором агонист GITR (глюкокортикоид-индуцированного TNFR-связанного белка) выбран из MEDI1873, TRX518, GWN323, MK-1248, MK 4166, BMS-986156 и INCAGN1876.

100. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой агонист OX40.

101. Способ по п. 100, в котором агонист OX40 выбран из MEDI0562, MEDI6383, MOXR0916, RG7888,

OX40mAb24, INCAGN1949, GSK3174998, и PF-04518600.

102. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой антагонист CTLA-4.

103. Способ по п. 102, в котором антагонист CTLA-4 выбран из ипилимумаба и тремелиумаба.

104. Способ по любому из пп. 92 или 93, в котором другой иммуностимулирующий агент представляет собой привлекающий Т-клетки биспецифичный активатор (BiTE).

105. Способ по п. 104, в котором BiTE специфично связывает CD3.

106. Способ по любому из пп. 104 или 105, в котором BiTE специфично связывает DAA.

107. Способ по любому из пп. 1-106, в котором CD25-ADC применяют в комбинации с лучевой терапией.

108. Способ по п. 107, в котором CD25-ADC можно применять до лучевой терапии, одновременно с лучевой терапией или после лучевой терапии.

109. Способ по любому из пп. 107 или 108, в котором лучевая терапия выбрана из группы, состоящей из: дистанционной лучевой терапии, стереотаксической лучевой терапии, лучевой терапии с модулированной интенсивностью, адронотерапии, брахитерапии, доставки радиоизотопов, интраоперационной лучевой терапии, Оже-терапии, ротационной терапии с модуляцией объема излучения, виртуального моделирования, конформной лучевой терапии с 3-мерным планированием и лучевой терапии с модулированной интенсивностью.

110. Способ по любому из пп. 107-109, в котором каждая доза лучевой терапии не превышает 18 Гр.

111. Способ по любому из пп. 107-110, в котором каждая доза лучевой терапии не превышает 12 Гр.

112. Способ по любому из пп. 107-111, в котором общая доза лучевой терапии не превышает 18 Гр.

113. Способ по любому из пп. 107-112, в котором общая доза лучевой терапии не превышает 12 Гр.

114. Способ по любому из пп. 1-113, в котором CD25-ADC определен в пп. 1-110 раздела, озаглавленного «CD25-ADC».

115. Способ по любому из пп. 1-114, в котором CD25-ADC представляет собой ADCx25.

116. Способ по любому из пп. 1-114, в котором CD25-ADC представляет собой ADCT-301.

117. Способ по любому из пп. 1-114, в котором CD25-ADC представляет собой камиданлумаб тезирин.

118. Соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство, как определено в любом из пп. 1-112, для применения в способе по любому из пп. 1-86 или 92-117.

119. Композиция или фармацевтическая композиция, содержащая соединение-конъюгат антитело-лекарственное средство, как определено в любом из пп. 1-117, для применения в способе по любому из пп. 1-86 или 92-117.

120. Применение соединения-конъюгата антитело-лекарственное средство, как определено в любом из пп. 1-112, при приготовлении лекарственного препарата для применения в способе по любому из пп. 1-86 или 92-117.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Исследование эффективности суррогат-ADCx25 *in vivo* на сингенной модели иммунокомпетентных мышей с применением клеток рака толстой кишки мыши MC38.

Введение

MC38 представляет собой модель, полученную из CD25-отрицательного злокачественного новообразования мыши, используемую доклинически в иммунотерапевтических исследованиях, которая, как известно, имеет инфильтрацию регуляторных Т-клеток и эффекторных Т-клеток.

В Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1–10, April 18, 2017 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.013>) селективное истощение опухолевых инфильтрирующих регуляторных Т-клеток в модели MC38 было показано с использованием Fc-усиленной версии PC61, крысиных антител, направленных против мышинного CD25, и описан синергизм с PD1. PC61 дикого типа конъюгировали с лекарственным средством, димером PBD, с линкером SG3249 (лекарственное средство PBD - линкер, используемый в ADCx25/ADCT-301 / камиданлумаб тезирин) и обозначали как Суррогат-ADCx25 (или SugADCx25). Эффективность суррогат-ADCx25 изучали в виде монотерапии или в комбинации с анти-PD1 (анти-PD1, клон RPM1-14, BioXcell, кат. № BE0146) на сингенной мышинной модели MC38.

Дизайн исследования

Самки мышей C57BL/6 (C57BL/6N^{Ctrl}, Charles River) были в возрасте девяти недель в 1-е сутки исследования и имели диапазон массы тела (MT) от 17,8 до 24,2 г. По завершении начального исследования, описанного в этом примере, выживших без опухолей переводили во вторичное исследование с повторным заражением, описанное в примере 3.

В день имплантации 5×10^5 клеток MC38 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в правый бок

каждого испытуемого животного. Опухоли контролировали по мере приближения их объемов к целевому диапазону 80–120 мм³. Через пятнадцать суток после имплантации опухолевых клеток, в 1-е сутки исследования, животных разделяли на десять групп (n = 10/группу) с отдельными объемами опухолей от 63 до 172 мм³ и средним групповым объемом опухолей 103-172 мм³.

Все дозы вводили внутривентриально (в/б) в 1-е сутки, за исключением анти-PD-1, который вводили один раз на 2-е, 5-е, 8-е сутки. Объем введенной дозы составлял 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг), и его масштабировали по массе тела каждого отдельного животного. Опухоли измеряли дважды в неделю, пока исследование не было завершено на 59-е сутки. Каждое животное подвергали эвтаназии, когда его опухоль достигала конечного объема опухоли 1000 мм³, или в последние сутки, в зависимости от того, что наступало раньше.

Суррогат-ADCx25 вводили внутривентриально (в/б) в виде однократной дозы (0,1, 0,5 и 1 мг/кг) на 1-е сутки или отдельно, или в комбинации с антителом против PD1 (вводимым по стандартной схеме введения доз, т.е. 5 мг/кг на 2-е, 5-е и 8-е сутки). В качестве контроля ADC с изотипическим контролем (B12-SG3249) вводили в виде однократной дозы (1 мг/кг) на 1-е сутки или отдельно, или в комбинации с антителом против PD1 (вводимым по стандартной схеме введения доз), в то время как антитело против PD1 вводили отдельно по стандартной схеме введения доз.

Опухоли измеряли в двух направлениях с использованием штангенциркуля, а объем рассчитывали по формуле:

Объем опухоли (мм³) = $w^2 \times l / 2$, где w = ширина и l = длина, в мм, опухоли.

Массу опухоли можно оценить, исходя из предположения, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли.

Результаты

Суррогат-ADCx25 обладал сильной и дозозависимой противоопухолевой активностью как таковой в сингенной модели MC38. ADC с изотипическим контролем имел значительно более низкую активность, чем суррогат-ADCx25 в дозе 1 мг/кг. (Фиг. 2). Сильный синергизм наблюдали при объединении низкой однократной дозы суррогат-ADCx25 с антителом против PD1 (Фиг. 3). Высокая эффективность более высоких доз суррогата-ADCx25 в данной модели препятствовала оценке синергизма при более высоких дозах.

In vivo, однократная доза Sur-ADCx25 в дозе 0,5 или 1 мг/кг индуцировала сильную и стойкую противоопухолевую активность против сформированных CD25-отрицательных солидных опухолей с инфильтрирующими регуляторными Т-клетками (сингенная модель MC38).

Сводные данные по ответам	PR	CR	TFS
Носитель	0	0	0
Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг	0	1	1

Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг	2	8	8
Sur-ADCX25, 1 мг/кг	2	8	8
Анти-PD1, 5 мг/кг	0	3	3
B12-SG3249, 1 мг/кг	2	2	2
Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг + анти-PD1	1	6	6
Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг + анти-PD1	1	9	9
Sur-ADCX25, 1 мг/кг + анти-PD1	0	10	10
B12-SG3249, 1 мг/кг + анти-PD1	2	5	5

Коэффициент взаимодействия лекарственных средств (CDI)	
	- Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг; - анти-PD1, 5 мг/кг; - Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг + анти-PD1
21-е сутки	0,268 (Синергизм)

Критерии таблицы ответов (также применимы к примеру 4 и примеру 6):

Лечение может вызвать частичную регрессию (PR) или полную регрессию (CR) опухоли у животного.

В ответе PR объем опухоли составляет 50% или меньше от ее объема на 1-е сутки для трех последовательных измерений в ходе исследования и равен или больше 13,5 мм³ для одного или более из этих трех измерений.

В ответе CR объем опухоли составляет менее 13,5 мм³ для трех последовательных измерений во время исследования.

Любое животное с ответом CR в конце исследования дополнительно классифицировали как выжившее без опухоли (TFS).

Животных оценивали только один раз во время исследования на предмет PR или CR и только на CR, если были удовлетворены как критерии PR, так и CR.

Методология CDI также применима к примеру 4 и примеру 6):

Коэффициент взаимодействия лекарственных средств (CDI) (11) оценивали на предмет субаддитивных, аддитивных или супрааддитивных (синергизм) свойств на 21-е сутки, в последние сутки все оцениваемые животные оставались в исследовании.

CDI определяли в соответствии с уравнением ниже:

$$CDI = AB/A \times B$$

Где,

x= средний объем опухоли

$$AB = xAB/xC$$

$$A = xA/xC$$

$$B = xB/xC$$

CDI < 1 - супрааддитивный (т.е. синергизм); CDI = 1 - аддитивный; CDI > 1 - субаддитивный

Пример 2: Краткое описание протокола фракционированного дозирования

Обозначение

Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным положительным по кластеру дифференцировки 25 (CD25) острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) или CD25-положительным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), которые не смогли или не переносят любую установленную терапию, которая, как известно, обеспечивает клинический эффект при текущем состоянии болезни. Пациенты с миелодиспластическим синдромом, которые получали лечение гипометилирующими агентами и впоследствии поступали с CD25+ ОМЛ, и которые не ответили или не подходят для стандартной индукционной терапии, подходят для лечения с помощью ADCx25.

Цели

Первичные цели:

Основными задачами Части 1 (повышение дозы) и Части 2 (расширение) исследования являются:

- Оценка безопасности и переносимости и определение максимально переносимой дозы (MTD) ADCX25 у пациентов с CD25-положительным рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ и CD25-положительным ОЛЛ (Часть 1).
- Определение рекомендуемой дозы ADCX25 для Части 2.
- Оценка безопасности и переносимости ADCX25 в Части 2 на уровне дозы, рекомендованной в Части 1.

Вторичные цели:

Вторичными целями Части 1 и Части 2 исследования являются:

- Оценка клинической активности ADCX25 на основе ответа пациентов на лечение (полный ответ [CR], CR с неполным восстановлением уровня форменных элементов крови, [CRi], частичный ответ [PR], прогрессирующее заболевание [PD], отсутствие ответа [NR]) и определение общей продолжительности ответа (DOR), частоты общего ответа (ORR), общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS).
- Характеристика фармакокинетического (ФК) профиля ADCX25 (общее количество антител, соотношение лекарственное средство / антитело [DAR] ≥ 0), PBD-конъюгированного антитела (DAR ≥ 1) и свободной боеголовки SG3199.
- Оценка антител против лекарственного средства (ADA) ADCX25 в крови до, во время и после лечения с помощью ADCX25.

Оценка эффективности

Оценка ответа на лечение ADCX25 будет основываться на образцах костного мозга (аспират или биоптат, если аспирация невозможна). Активность ADCX25 будет оцениваться на основе оценки исследователем ответа пациента на ADCX25 как CR, CRi, PR, PD или NR, как определено в данном документе.

Оценка ФК

Будет оцениваться ФК профиль ADCX25 (общее антитело; соотношение лекарственное средство / антитело $[DAR] \geq 0$), PBD-конъюгированного антитела ($DAR \geq 1$) и свободной боеголовки. Дополнительные образцы крови на ФК, ADA, цитокины и сывороточный CD25 (sCD25) будут собираться по усмотрению исследователя во время любого визита, во время которого обнаружена токсичность. Образцы на ФК, ADA, цитокины и sCD25 также будут собираться одновременно с любым другим анализом крови для оценки безопасности (например, незапланированный визит), если это возможно. ФК профиль будет включать определение стандартных ФК параметров (например, максимальная концентрация $[C_{max}]$, время до C_{max} $[T_{max}]$, AUC_{0-last} , $AUC_{0-\tau}$, $AUC_{0-\infty}$, AI, объем распределения в равновесном состоянии, среднее время удержания, константа скорости терминальной элиминации, период полувыведения, общий клиренс организма и объем распределения в терминальной фазе выведения).

Оценка безопасности

Безопасность будет оцениваться на основе НЯ, серьезных НЯ (СНЯ), прекращения лечения из-за НЯ, ДЛТ (как определено в данном документе), измерений цитокинов в сыворотке, периодических записей электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, физических обследований, измерений показателей жизненно важных функций, функционального статуса по ECOG, а также гематологии, биохимии, панели коагуляции, тестирования на беременности (для женщин с детородным потенциалом) и результатов анализа мочи. Нежелательные явления будут оцениваться в соответствии с общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE), версии 4.0 (v4.03, опубликовано 14 июня 2010 г.; публикация NIH № 09-5410).

Дозировка препарата и способ введения

ADCX25 представляет собой стерильный состав, содержащий конъюгированные с PBD HuMax®-TAC ($DAR \geq 1$), HuMax®-TAC ($DAR = 0$) и SG3249. Он поставляется в предварительно приготовленной форме в стеклянных флаконах объемом 10 мл, содержащих приблизительно 30 мг ADCX25 на флакон (доставляемый объем 5,4 мл при 6 мг/мл). Соответствующее количество ADCX25 разводят в 50 мл 5% раствора декстрозы в воде (D5W).

Пациенты получают 1-часовую внутривенную (в/в) инфузию ADCX25 в 1-е сутки цикла 1. Если ADCX25 хорошо переносится после первой инфузии, продолжительность инфузии может быть сокращена до 30 минут для последующих циклов для этого пациента по усмотрению исследователя.

Схема введения исследуемого препарата следующая:

Пациентам будет вводиться ADCX25 (еженедельно [QW]) на 1-е, 8-е и 15-е сутки каждого 3-недельного (21-суточного) цикла лечения.

Пациент будет придерживаться одной и той же схемы лечения на протяжении всего исследования.

После того, как пациент достигает CR/CRi, частота или доза могут быть скорректированы с помощью DESC на основе появляющихся данных о безопасности, эффективности и ФК профиля.

Испытание будет постоянно контролироваться на предмет безопасности, эффективности и/или ФК профиля, и DESC определит, уместно ли поддерживать схему QW, вернуться к схеме «один раз каждые 3 недели» (Q3W) или тестировать другие схемы введения доз.

Дизайн с повышением дозы

Повышение дозы (Часть 1) будет проводиться по дизайну 3+3. Начальная доза ADCX25 составит 3 мкг/кг (уровень дозы 1), а максимальная допустимая доза будет 300 мкг/кг.

Период наблюдения ДЛТ для повышения дозы составит 1 цикл. Первый пациент при каждом новом уровне дозы должен наблюдаться в течение 7 суток на предмет возникновения НЯ до лечения второго пациента на этом уровне дозы. Пациенты будут вводиться последовательно для каждого уровня дозы.

Для каждого уровня дозы, если ни у одного из первых 3 пациентов на этом уровне не наблюдается ДЛТ, новые пациенты могут быть включены на следующий более высокий уровень дозы. Если у 1 из 3 пациентов наблюдается ДЛТ, еще до 3 пациентов должны лечиться на том же уровне дозы. Если ни у одного из трех дополнительных пациентов на этом уровне дозы не наблюдается ДЛТ, тогда могут быть введены новые пациенты на следующем более высоком уровне дозы. Однако, если у 1 или более из 3 дополнительных пациентов наблюдается

ДЛТ, то дополнительные пациенты не должны быть включены на этом уровне дозы, а предыдущая доза определяется как МПД (максимальная переносимая доза). МПД; следовательно, определяется как наивысший уровень дозы, при котором ни у одного из первых 3 пациентов, получавших лечение, или у не более 1 из первых 6 пациентов, получавших лечению, не наблюдается ДЛТ.

Повышение дозы у одного и того же пациента не допускается.

Количество уровней доз будет зависеть от появляющихся данных о профиле токсичности ADCX25 и будет определено при помощи DESC; оценка ФК и ФД также может помочь в принятии решений.

Во время Части 1 (повышение дозы) DESC может расширить включение в исследование при дозах ниже текущего уровня дозы в виде части процесса повышения дозы.

Дополнительные пациенты могут быть добавлены только при более низком уровне дозы при условии, что есть по меньшей мере 1 пациент, достигший PR или выше (раздел 7.1). Всего можно лечить не более 10 пациентов при любом уровне дозы, если ≥ 3 из 10 пациентов не достигли PR или выше.

Пациенты будут получать ADCX25 (QW) на 1-е, 8-е и 15-е сутки каждого 3-недельного цикла лечения.

Первый уровень дозы для схемы недельной фракционированного дозирования / введения доз в 3-недельном цикле лечения (QW) будет основываться на безопасности и переносимости пациентов, которых лечили по схеме с однократной дозой / 3-недельного цикла лечения (Q3W). Первым трем пациентам в каждом цикле будет вводиться кумулятивная доза, которая сравнима (но не выше) с самой высокой дозой, протестированной при схеме введения доз Q3W, при котором 3 пациента завершили период наблюдения ДЛТ без ДЛТ. Например, если самая высокая протестированная доза Q3W, при которой у 3 пациентов не наблюдается ДЛТ, была когорта 92 мкг/кг, первая когорта, получившая дозы QW, будет получать 30 мкг/кг каждую неделю в течение 3 недель.

При увеличении дозы доза может увеличиться на 50%, если на текущем уровне не наблюдается ДЛТ. Как только ДЛТ наблюдается при заданном уровне дозы, следующая доза может увеличиться только на 25%. Доза никогда не может увеличиваться более чем на 50% или более чем на абсолютное значение 20 мкг/кг/неделю, в зависимости от того, какое из значений меньше. Во время Части 1 DESC может расширить включение в исследование при дозах ниже текущего уровня дозы в виде части процесса повышения дозы. Дополнительные пациенты могут быть включены только при более низком уровне дозы при условии, что по меньшей мере 1 пациент достиг частичного ответа (PR или выше). Всего можно лечить не более 10 пациентов при любом уровне дозы, если ≥ 3 из 10 пациентов не достигли PR или выше.

Во время Части 2 (повышение дозы) пациенты будут контролироваться на предмет безопасности с использованием тех же критериев ДЛТ, которые использовались во время повышения дозы. Если в течение периода лечения $>30\%$ пациентов наблюдаются явления безопасности, которые соответствовали бы критериям, определяющим ДЛТ на фазе повышения дозы исследования, включение в расширенную когорту(-ы) может быть приостановлено, а данные исследования будут пересмотрены на определить, следует ли проводить дополнительный мониторинг или другие действия (например, альтернативные уровни доз) до дальнейшего включения в исследование.

Максимум 80 пациентов (до 50 пациентов в Части 1 и до 30 пациентов в Части 2) могут быть включены в около 10 исследовательских сайтов в Части 1 и 10 исследовательских сайтов в Части 2.

Выборочные результаты

Было отмечено, что у 2 субъектов с ОМЛ, которые ранее получали перенос стволовых клеток костного мозга, введение ADCx25 привело к полной ремиссии ОМЛ.

Пациент 1: (50 лет, мужчина с рецидивирующим ОМЛ, M0 по Франко-американо-британской классификации, когорта 30 мкг/кг QW)

- Дата диагностики ОМЛ: 12 июня 2017 г.
- Отсутствие мутации FLT3-ITD
- Отсутствие синдрома мультилинейной дисплазии
- Отсутствие цитогенетических транслокаций

- Иммунофенотипический анализ недоступен
- 10 декабря 2013 г. Аллогенная трансплантация (трансплантация стволовых клеток от родных братьев и сестер)
- Пациент достиг CRi после 5 циклов ADCx25 (~ сентябрь 2017 г.)
- Пациент прекратил исследование, ноябрь 2017 г.

Пациент 2: (73 лет, мужчина с рецидивирующим ОМЛ М4 по Франко-американо-британской классификации, когорта 37,5 мкг/кг QW)

- Дата диагностики ОМЛ: сентябрь 2013 г.
- Отсутствие мутации FLT3-ITD
- Отсутствие синдрома мультилинейной дисплазии
- Доступен иммунофенотипический анализ
- CD2 (-), CD3 (-), CD4 (+), CD5 (-), CD7 (-), CD8 (-), CD9 (не выполнено), CD10 (-), CD11b (-), CD11c (-), CD13 (+) и CD14 (-)
- Аллогенная трансплантация 30 июля 2015

Пример 3

Повторное заражение выживших без опухолей из Примера 1 исследованием эффективности MC38

Субъекты с полным ответом из Примера 1 и 10 наивных контрольных самок мышей C57BL/6 были в возрасте 17-18 недель в 1-е сутки этого исследования и имели диапазон BW от 20,9 до 39,0 г.

В 1-е сутки исследования с повторным заражением 5×10^5 клеток MC38 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в левый бок (контралатеральнее от исходного клеточного имплантата) и отслеживали рост опухоли. В повторном исследовании не применяли лечение с помощью ADC или анти-PD-1.

Обработка животных и измерение опухоли были такими же, как в Примере 1, если не указано иное.

Результаты: у повторно зараженных животных не развились новые опухоли, что указывает на способность ADCx25 индуцировать опухолеспецифичный защитный иммунитет (см. Фиг. 4).

Пример 4

Исследование эффективности суррогат-ADCx25 *in vivo* на сингенной модели иммунокомпетентных мышей с применением клеток рака толстой кишки мыши CT26

Введение

CT26 представляет собой модель, полученную из CD25-отрицательного рака мыши, используемую доклинически в иммунотерапевтических исследованиях, которая, как известно, имеет инфильтрацию регуляторных Т-клеток и эффекторных Т-клеток.

Дизайн исследования

Самки мышей BALB/c (BALB/cNCrI, Charles River) были в возрасте девяти недель в 1-е сутки исследования и имели диапазон массы тела (BW) от 17,2 до 23,3 г. По завершении начального исследования, описанного в

этом примере, выживших без опухолей переводили во вторичное исследование с повторным заражением, описанное в Примере 5.

В день имплантации 3×10^5 клеток СТ26 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в правый бок каждого испытуемого животного. Опухоли контролировали по мере приближения их объемов к целевому диапазону 80–120 мм³. Через десять суток после имплантации опухолевых клеток, в 1-е сутки исследования, животных разделяли на десять групп (n = 10/группу) с отдельными объемами опухолей от 75 до 162 мм³, и средним групповым объемом опухолей 110-111 мм³. Все дозы вводили внутривенно (в/в) в 1-е сутки, за исключением анти-PD-1, который вводили один раз на 2-е, 5-е, 8-е сутки. Объем введенной дозы составлял 0,2 мл на 20 г массы тела (10 мл/кг), и масштабировали по массе тела каждого отдельного животного. Опухоли измеряли дважды в неделю, пока исследование не было завершено на 48-е сутки. Каждое животное подвергали эвтаназии, когда его опухоль достигала конечного объема опухоли 2000 мм³, или в последние сутки, в зависимости от того, что наступало раньше.

Опухоли измеряли в двух направлениях с использованием штангенциркуля, а объем рассчитывали по формуле:

$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = w^2 \times l / 2, \text{ где } w = \text{ширина и } l = \text{длина, в мм, опухоли.}$$

Массу опухоли можно оценить, исходя из предположения, что 1 мг эквивалентен 1 мм³ объема опухоли.

Результаты: *in vivo*, однократная доза Sur-ADCx25 в дозе 0,5 или 1 мг/кг индуцировала сильную и стойкую противоопухолевую активность против сформированных CD25-отрицательных солидных опухолей с инфильтрирующими регуляторными Т-клетками (сингенная модель СТ26); см. Фиг. 5, Фиг. 6

<u>Сводные данные по ответам</u>	<u>PR</u>	<u>CR</u>	<u>TFS</u>
<u>Носитель</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<u>Sur-ADCX25, 1 мг/кг</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
<u>Анти-PD1, 5 мг/кг</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Изотип-ADC, 1 мг/кг</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг + анти-PD1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>Sur-ADCx25, 0,5 мг/кг + анти-PD1</u>	<u>0</u>	<u>7</u>	<u>7</u>
<u>Sur-ADCX25, 1 мг/кг + анти-PD1</u>	<u>0</u>	<u>8</u>	<u>8</u>

Изотип-ADC, 1 мг/кг + анти-PD1

0

1

1

**Коэффициент взаимодействия лекарственных средств
(CDI)**

- Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг;
- анти-PD1, 5 мг/кг;
- Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг + анти-PD1

20-е сутки

0,285 (Синергизм)

Пример 5

Повторное заражение выживших без опухолей из Примера 4 исследования эффективности СТ26

Субъекты с полным ответом из Примера 4 и 10 наивных контрольных самок мышей BALB/c были в возрасте 16-17 недель в 1-е сутки исследования и имели диапазон BW от 18,2 до 24,4 г.

В 1-е сутки исследования с повторным заражением 3×10^5 клеток СТ26 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в левый бок (контралатеральнее от клеточного имплантата из Примера 4), и рост опухоли контролировали и измеряли, как описано в Примере 4.

В исследовании с повторным заражением лечение не применяли.

Результаты: у повторно зараженных животных не развились новые опухоли, что указывает на способность ADCx25 индуцировать опухолеспецифичный защитный иммунитет (см. Фиг. 7).

Пример 6

Противоопухолевая активность surADCx25 в отношении CD25-отрицательных опухолей зависит от C8+ T-клеток

Дизайн исследования

Самки мышей C57BL/6 (C57BL/6NCrl, Charles River) были в возрасте одиннадцати недель в 1-е сутки исследования и имели диапазон массы тела (BW) от 18,6 до 28,2 г.

В день имплантации 5×10^5 клеток MC38 (0,1 мл суспензии) подкожно имплантировали в правый бок каждого испытуемого животного. Опухоли контролировали по мере приближения их объемов к целевому диапазону 80–120 мм³.

Через пятнадцать суток после имплантации опухолевых клеток, в 0-е сутки исследования, животных разделяли на группы (n = 10/группу) с отдельными объемами опухолей от 75 до 126 мм³ и со средним групповым объемом опухолей 86-89 мм³. Все дозы вводились внутривенно (в/в).

Мышиное моноклональное антитело против CD8 2.43 вводили один раз в сутки на 0-е, 5-е, 8-е и 13-е сутки для истощения и подавления уровней CD8⁺ Т-клеток.

Дозу SurADCx25 вводили на 1-е сутки.

Анти-PD-1 вводили один раз в сутки на 2-е, 5-е, 8-е сутки.

Объем введенной дозы составлял 0,2 мл на 20 граммов веса тела (10 мл/кг) и был масштабирован по массе тела каждого отдельного животного.

Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования (29-е сутки для групп анти-CD8 + surADCx25 и анти-CD8 + анти-PD1 + surADCx25; 44-е сутки для групп только surADCx25 и surADCx25 + анти-CD8).

Каждое животное подвергали эвтаназии, когда его опухоль достигала конечного объема опухоли 1000 мм³, или в последние сутки, в зависимости от того, что наступало раньше.

Результаты

Противоопухолевая активность Sur-ADCx25, или отдельно (Фиг. 8), или в комбинации с антителом против PD1 (Фиг. 9), была значительно снижена при истощении CD8⁺ Т-клеток, что указывает на то, что активность surADCx25 зависит от CD8⁺ Т-клеток, и что на общие ответы эффекторных Т-клеток не оказывает отрицательного воздействия sur-ADCx25.

Сводные данные по ответам	PR	CR	TFS
Носитель	0	0	0
Анти-PD1	2	0	0
Sur-ADCX25	0	1	1
Sur-ADCX25 + анти-CD8	0	0	0
Sur-ADCX25 + анти-PD1	2	5	5
Sur-ADCX25 + анти-PD1 + анти-CD8	0	0	0

Коэффициент взаимодействия лекарственных средств (CDI)
▪ Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг; ▪ анти-PD1, 5 мг/кг; ▪ Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг + анти-PD1

Пример 7

Иммунопрофилирование Т-клеток после введения доз SurADCx25 у здоровых иммунокомпетентных мышей

Дизайн исследования

Самкам мышей C57BL/6 в возрасте от восьми до двенадцати недель в 1-е сутки внутривенно вводили дозу surADCx25 (0,5 мг/кг) или ADC с изотипическим контролем (0,5 мг/кг). Группа, которая не получала дозы препарата, выступала в качестве контроля (каждая группа содержала 24 мыши).

Терминальные образцы (кровь, селезенка, лимфатический узел и тимус) были получены на 1-е (4 часа после введения дозы), 7-е, 14-е и 21-е сутки от 6 животных в группе в каждый момент времени. Дополнительные нетерминальные образцы крови (забора крови из нижнечелюстной артерии или вены) получали на 4-е, 11-е и 18-е сутки от 6 животных в группе в каждый момент времени.

Образцы (ткань и кровь) были обработаны для оценки при помощи проточной цитометрии и определяли содержание CD4⁺ Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻), CD8⁺ Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁻ CD8⁺) и регуляторных Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺). Данные представляют собой среднее значение ± СОС популяции регуляторных Т-клеток в исследуемой ткани в процентах от CD45⁺.

Результаты

Селезенка:

- явное истощение Трег в селезенке наблюдали через 1 сутки и 7 суток после введения SurADCx25, при этом уровни Трег в основном восстанавливались к 14-м суткам (см. Фиг. 10А; приведенный % указывает на % снижения по сравнению с носителем)
- не наблюдали никакого влияния на уровень CD8⁺ эффекторных Т-клеток селезенки (см. Фиг. 10В)

Лимфатические узлы:

- явное истощение Трег в лимфатических узлах наблюдали через 1 сутки и 7 суток после введения SurADCx25, при этом уровни Трег в основном восстанавливались к 14-м суткам (см. Фиг. 11А; приведенный % указывает на % снижения по сравнению с носителем)
- не наблюдали никакого влияния на уровень CD8⁺ эффекторных Т-клеток лимфатического узла (см. Фиг. 11В)

Кровь:

- Повышенная вариабельность значений для носителя и изотипического контроля из-за низкого уровня явлений; измерено с дополнительными нетерминальными образцами крови (4-е, 11-е и 18-е сутки).
- явное истощение Трег в крови наблюдали через 1 сутки, 7 суток и 11 суток после введения

surADCx25, при этом уровни Трег восстанавливались к 14-м суткам (см. Фиг. 12А; приведенный % указывает на % снижения по сравнению с носителем)

→ не наблюдали никакого влияния на уровень CD8+ эффекторных Т-клеток крови (см. Фиг. 12В)

Тимус:

→ явное увеличение Трег и CD8+ Тэфф тимуса наблюдали через 7 суток после введения surADCx25, при этом уровни Трег и CD8 + Тэфф в основном восстанавливались к 14-м суткам (см. Фиг. 13А и В).

Сущность изобретения

Однократная доза SurADCx25 вызвала значительное истощение Трег в селезенке, лимфатических узлах и крови (>95%).

Через 7 суток после введения дозы в тимусе наблюдали явное увеличение количества Трег.

Не наблюдали истощения эффекторных Т-клеток из селезенки, лимфатических узлов и крови, вызванного SurADCx25, однако через 7 суток после введения SurADCx25 также наблюдали увеличение эффекторных Т-клеток тимуса.

Примерно к 15-м суткам уровни Трег в крови, селезенке, тимусе и лимфатических узлах восстанавливаются до нормального уровня (контроль носителем).

Пример 8

Иммунопрофилирование Т-клеток после введения доз surADCx25 у иммунокомпетентных мышей с опухолью СТ26

Дизайн исследования

В 1-е сутки исследования самки мышей BALB/c были в возрасте десяти недель.

Культированные клетки СТ26 собирали во время логарифмической фазы роста и ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) в концентрации 3×10^6 клеток/мл. Опухоли были иницированы подкожной имплантацией 3×10^5 клеток СТ26 в правый бок каждого испытуемого животного. Через четырнадцать суток после имплантации опухолевых клеток, в 1-е сутки исследований, животных разделяли на группы (n = 24 или 18) со средним объемом опухоли 115-116 мм³.

SurADCx25 вводили внутрибрюшинно (в/б) в 1-е сутки. Анти-PD-1 вводили в/б один раз в сутки на 2-е, 5-е, 8-е сутки. Группа 1 получала носитель PBS и служила в качестве контроля. Группа 2 получала анти-PD-1 в дозе 5 мг/кг. Группы 3 получали surADCx25 в дозе 1 мг/кг. Группа 4 получала surADCx25 в дозе 1 мг/кг в комбинации с анти-PD-1 в дозе 5 мг/кг.

Образцы собирали для анализа с помощью проточной цитометрии на 1-е сутки (перед введением дозы; только группа 1, n = 6), 3 (группы 1-4, n = 6) и 9 (группы 1-4, n = 6). Полный объем крови собирали у

каждого животного посредством терминальной пункции сердца и обрабатывали для проточной цитометрии.

Сразу после взятия крови опухоль и селезенку собирали у каждого животного и обрабатывали для проточной цитометрии и определяли содержание CD4⁺ Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻), CD8⁺ Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁻ CD8⁺) и регуляторных Т-клеток (CD45⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺).

Результаты

Опухоль:

- значительное и устойчивое истощение опухолевых Трег наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 14A)
- повышенное соотношение опухолевых CD8⁺ Тэфф / Трег наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 14B).

Селезенка:

- значительное и устойчивое истощение Трег селезенки наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 15A)
- повышенное соотношение CD8⁺ Тэфф/Трег селезенки наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 15B).

Кровь:

- значительное и устойчивое истощение Трег в крови наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 16A)
- повышенное соотношение CD8⁺ Тэфф/Трег крови наблюдали в период от 2 до 11 суток после введения sugADCx25 (см. Фиг. 16B).

Сводная информация и выводы

Однократная доза sugADCx25 иммунокомпетентным мышам, несущим сформированные опухоли СТ26, вызвала значительное и устойчивое истощение Трег в опухолях, крови и селезенке.

Одновременное увеличение соотношения CD8⁺ Тэфф/Трег в опухолях, крови и селезенке указывает на то, что sugADCx25 не оказывал отрицательного воздействия на общий ответ эффекторных Т-клеток.

В совокупности данные, приведенные в Примерах с 6 по 8, указывают на то, что истощение Трег в SugADCx25 вместе с активацией ответа CD8⁺ Тэфф является важным механизмом действия в противоопухолевой активности sugADCx25.

Пример 9

Предварительные данные исследования фазы 1b с повышением дозы камиданлумаба тезирин у пациентов с распространенными солидными опухолями

Уровень техники

Это отчет по предварительным данным фазы 1b исследования камиданлумаб тезирина (NCT03621982; ADC Therapeutics) у пациентов (пац.) с отдельными распространенными солидными опухолями (PCO), которым не помогли существующие виды терапии.

Способы

В настоящее время в это многоцентровое открытое исследование с повышением дозы (часть 1) и расширением когорты установленной дозы (часть 2) включаются субъекты (в возрасте ≥ 18 лет) с выбранной PCO. Основной целью является оценка безопасности и переносимости, а также определение рекомендуемой дозы. Вторичными целями являются предварительная оценка противоопухолевой активности, фармакокинетики (ФК) и иммуногенности.

Субъекты получают 1-часовые внутривенные инфузии камиданлумаба тезирина каждые 3 недели (Q3W) из когорты с начальной дозой 20 мкг/кг. Последующие когорты набираются при возрастающих дозах в соответствии с дизайном 3+3.

Результаты

По состоянию на 16 апреля 2019 г. 6 субъектов получали лечение в дозах 20–30 мкг/кг. Леченные патологические подтипы включают рак поджелудочной железы ($n = 3$) и груди, почек и легкого ($n = 1$ каждый). В настоящее время изучается уровень дозы 45 мкг/кг.

В течение 21-суточного отчетного периода никаких сообщений о дозопонижающей токсичности не поступало. Наиболее частыми (≥ 3 баллов) нежелательными явлениями (НЯ), независимо от связи с камиданлумабом тезирином, были утомляемость и тошнота. Большинство НЯ имели ≤ 2 степени и не были связаны с камиданлумабом тезирином. Не было зарегистрировано НЯ ≥ 3 степени или серьезных НЯ, которые считались связанными с камиданлумабом тезирином.

Стабильное заболевание было лучшим ответом, зарегистрированным до сих пор в соответствии с критериями оценки ответа для солидных опухолей ($n = 2$ при 20 мкг/кг и, по сообщениям через несколько суток после даты прекращения сбора данных, $n = 2$ при 30 мкг/кг). Два субъекта продолжают лечение в дозе 30 мкг/кг.

Выводы

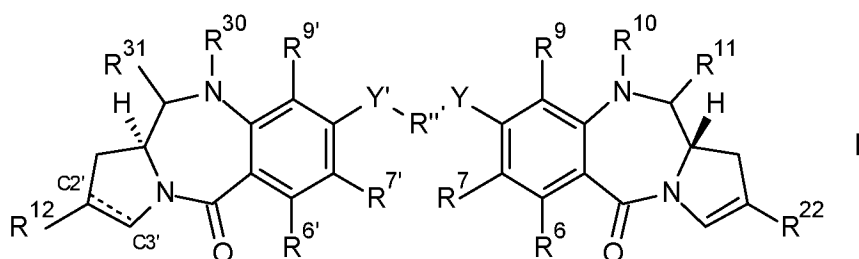
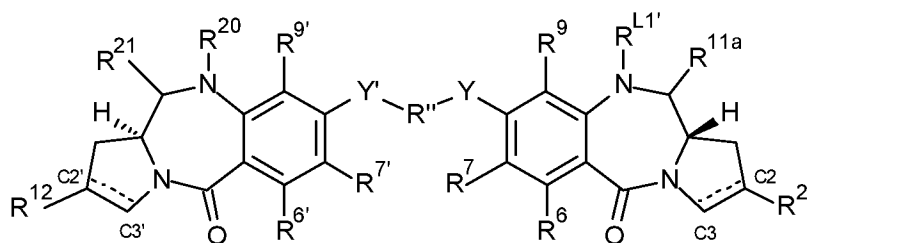
Это продолжающееся исследование позволит дополнительно уточнить рекомендуемую дозу камиданлумаба тезирина для выбранных распространенных солидных опухолей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ индукции или усиления иммунного ответа у субъекта, включающий стадию введения CD25-ADC (CD25-antibody-drug conjugate (конъюгат антитела с лекарственным средством)) субъекту;

при этом CD25-ADC представляет собой конъюгат формулы L - $(D^L)_p$, где D^L имеет формулу I или

II:



где:

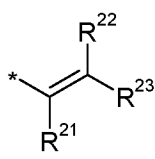
L представляет собой антитело (Ab), которое представляет собой антитело, которое связывается с CD25;

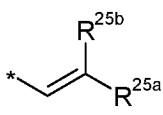
когда между C2' и C3' присутствует двойная связь, R¹² выбран из группы, состоящей из:

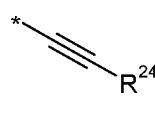
(ia) C₅₋₁₀ арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C₁₋₇ алкил, C₃₋₇ гетероцикл и бис-окси-C₁₋₃ алкилен;

(ib) C₁₋₅ насыщенного алифатического алкила;

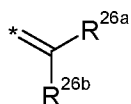
(ic) C₃₋₆ насыщенного циклоалкила;

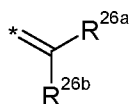
(id) , где каждый из R²¹, R²² и R²³ независимо выбран из H, C₁₋₃ насыщенного алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R¹² равно не более 5;

(ie) , где один из R^{25a} и R^{25b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила; и

(if) , где R²⁴ выбран из: H; C₁₋₃ насыщенного алкила; C₂₋₃ алкенила; C₂₋₃ алкинила; циклопропила; фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;

когда между C2' и C3' присутствует одинарная связь,



R^{12} представляет собой , где R^{26a} и R^{26b} независимо выбраны из H, F, C_{1-4} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C_{1-4} алкиламида и C_{1-4} алкилового эфира; или, когда один из R^{26a} и R^{26b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и C_{1-4} алкилового эфира;

R^6 и R^9 независимо выбраны из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, NRR' , нитро, Me_3Sn и галогена;

где R и R' независимо выбраны из необязательно замещенных C_{1-12} алкильных, C_{3-20} гетероциклических и C_{5-20} арильных групп;

R^7 выбран из H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2 , NHR, $NHRR'$, нитро, Me_3Sn и галогена;

R'' представляет собой C_{3-12} алкиленовую группу, цепь которой может прерываться одним или более гетероатомами, например, O, S, NR^{N2} (где R^{N2} представляет собой H или C_{1-4} алкил), и/или ароматические кольца, например, бензол или пиридин;

Y и Y' выбраны из O, S, или NH;

R^6 , R^7 , R^9 выбраны из тех же групп, что и R^6 , R^7 и R^9 , соответственно;

[Формула I]

$R^{L1'}$ представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{11a} выбран из OH, OR^A , где R^A представляет собой C_{1-4} алкил, и SO_zM , где z равен 2 или 3 и M представляет собой одновалентный фармацевтически приемлемый катион;

R^{20} и R^{21} или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R^{20} выбран из H и R^C , где R^C представляет собой блокирующую группу;

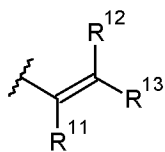
R^{21} выбран из OH, OR^A и SO_zM ;

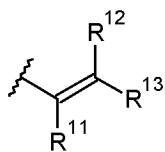
когда между C2 и C3 присутствует двойная связь, R^2 выбран из группы, состоящей из:

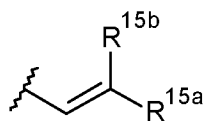
(ia) C_{5-10} арильной группы, необязательно замещенной одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, нитро, циано, простой эфир, карбокси, сложный эфир, C_{1-7} алкил, C_{3-7} гетероцикл и бис-окси- C_{1-3} алкилен;

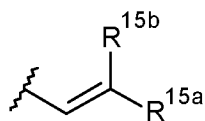
(ib) C_{1-5} насыщенного алифатического алкила;

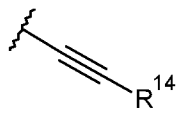
(ic) C_{3-6} насыщенного циклоалкила;

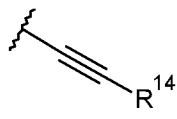


(id) , где каждый из R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбран из H, C_{1-3} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и циклопропила, где общее количество атомов углерода в группе R^2 равно не более 5;

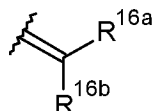


(ie) , где один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой выбран из: фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси, пиридила; и тиафенила; и



(if) , где R^{14} выбран из: H; C_{1-3} насыщенного алкила; C_{2-3} алкенила; C_{2-3} алкинила;

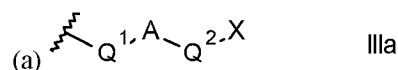
циклопропила; фенила, где фенил необязательно замещен группой, выбранной из галогена, метила, метокси; пиридила; и тиофенила;
 когда между C2 и C3 присутствует одинарная связь,



R^2 представляет собой $\text{---C(R}^{16b}\text{)=C(R}^{16a}\text{)---}$, где R^{16a} и R^{16b} независимо выбраны из H, F, C_{1-4} насыщенного алкила, C_{2-3} алкенила, причем алкильные и алкенильные группы необязательно замещены группой, выбранной из C_{1-4} алкиламида и C_{1-4} алкилового эфира; или, когда один из R^{16a} и R^{16b} представляет собой H, другой выбран из нитрила и а C_{1-4} алкилового эфира;

[Формула II]

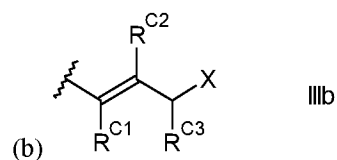
R^{22} имеет формулу IIIa, формулу IIIb или формулу IIIc:



где A представляет собой C_{5-7} арильную группу, и или

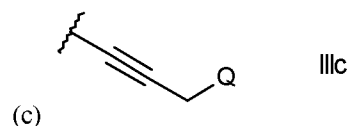
(i) Q^1 представляет собой одинарную связь, и Q^2 выбран из одинарной связи и $\text{---Z---(CH}_2\text{)}_n\text{---}$, где Z выбран из одинарной связи, O, S и NH и n равен от 1 до 3; или

(ii) Q^1 представляет собой ---CH=CH--- , и Q^2 представляет собой одинарную связь;



где;

R^{C1} , R^{C2} и R^{C3} независимо выбраны из H и незамещенного C_{1-2} алкила;



где Q выбран из $O\text{---}R^{L2'}$, $S\text{---}R^{L2'}$ и $NR^N\text{---}R^{L2'}$, и R^N выбран из H, метила и этила

X выбран из группы, включающей: $O\text{---}R^{L2'}$, $S\text{---}R^{L2'}$, $CO_2\text{---}R^{L2'}$, $CO\text{---}R^{L2'}$, $NH\text{---}C(=O)\text{---}R^{L2'}$, $NHNH\text{---}R^{L2'}$, $CONHNH\text{---}$

$R^{L2'}$, , , $NR^N R^{L2'}$, где R^N выбран из группы, включающей H и C_{1-4} алкил;

$R^{L2'}$ представляет собой линкер для соединения с антителом (Ab);

R^{10} и R^{11} или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R^{10} представляет собой H и R^{11} выбран из OH, OR^A и SO_2M ;

R^{30} и R^{31} или вместе образуют двойную связь между атомами азота и углерода, с которыми они связаны, или;

R^{30} представляет собой H и R^{31} выбран из OH, OR^A и SO_2M .

2. Способ по п. 1, в котором иммунный ответ представляет собой иммунный ответ, специфичный к ассоциированному с заболеванием антигену (DAA).

3. Способ по любому из пп. 1 и 2, в котором DAA-специфичный иммунный ответ представляет собой CD8+ Т-клеточный ответ, CD4+ Т-клеточный ответ или образование антител.
4. Способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом указанный способ включает введение субъекту CD25-ADC, как описано в п. 1.
5. Способ лечения или профилактики заболевания у субъекта, включающий введение субъекту CD25-ADC, как описано в п. 1.
6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с DAA.
7. Способ по любому из пп. 2-6, в котором DAA представляет собой:
 - (a) белок, полипептид, пептид, пептидомиметик;
 - (b) нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, полипептид, пептид, пептидомиметик
 - (c) сахар или олигосахарид;
 - (d) липид, фосфолипид, липосахарид или липопротеин;необязательно, где DAA представляет собой антиген клеточной поверхности.
8. Способ по любому из пп. 6 и 7, в котором DAA вводят как часть композиции вакцины, при этом CD25-ADC необязательно также является частью той же композиции вакцины.
9. Способ по любому из пп. 7-8, в котором CD25-ADC вводят перед DAA или композицией вакцины.
10. Способ по любому из пп. 2-9, в котором DAA представляет собой опухлеассоциированный антиген (ТАА) или патоген-ассоциированный антиген (РАА).
11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).
12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором субъект был выбран для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA).
13. Способ по любому из пп. 1-12, включающий стадии:
 - (i) выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA);
 - (ii) введения CD25-ADC субъекту.

14. Способ по любому из пп. 4-13, в котором заболевание представляет собой патоген-ассоциированное заболевание или пролиферативное заболевание, такое как злокачественное новообразование.
15. Способ по п. 14, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой солидную опухоль.
16. Способ по п. 15, в котором солидная опухоль:
- (i) представляет собой сформированную опухоль, необязательно при этом сформированная опухоль диагностируется или идентифицируется у субъекта, ранее не получавшего лечения ; и/или
 - (ii) при этом солидная опухоль содержит CD25-отрицательные неопластические клетки или состоит из них.
17. Способ по любому из пп. 15-16, в котором солидная опухоль ассоциирована с инфильтрирующими CD25-положительными клетками;
- необязательно при этом солидная опухоль ассоциирована с высокими уровнями инфильтрирующих CD25-положительных клеток.
18. Способ по п. 14, в котором пролиферативное заболевание или злокачественное новообразование представляет собой лимфому или лейкоз.
19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором субъект:
- (i) получил адоптивный перенос клеток; или
 - (ii) был выбран для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток.
20. Способ по любому из пп. 1-19, включающий стадии:
- (i) выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток;
 - (ii) введения CD25-ADC субъекту.
21. Способ по любому из пп. 19-20, в котором адоптивный перенос клеток представляет собой трансплантацию костного мозга.
22. Способ по любому из пп. 19-21, в котором субъект получил перенос адоптивных клеток за по меньшей мере 3 месяца до введения CD25-ADC, например, за по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев или по меньшей мере 24 месяца до введения CD25-ADC.
23. Способ по любому из пп. 1-5 или 11-22, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с клеточной терапией.
24. Способ по п. 23, в котором CD25-ADC вводят до клеточной терапии;
- необязательно, при этом CD25-ADC вводят за 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток или 14 суток до клеточной терапии.

25. Способ по любому из пп. 23-24, в котором клеточная терапия включает введение стволовых клеток и/или иммунных клеток;

необязательно при этом иммунные клетки представляют собой CAR T-клетки, Т-клетки, природные клетки-киллеры (NK), природные Т-клетки киллеры (NKT), лимфокинактированные клетки-киллеры (LAK) или макрофаги.

26. Способ лечения заболевания у субъекта, в котором заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение CD25-ADC, как описано в п. 1, субъекту, при этом субъект:

- (i) получил адоптивный перенос клеток; или
- (ii) был выбран для лечения на основании того, что он получил адоптивный перенос клеток.

27. Способ по п. 26, дополнительно включающий стадию выбора субъекта для лечения на основании того, что субъект получил адоптивный перенос клеток.

28. Способ повышения эффективности клеточной терапии у субъекта, включающий применение клеточной терапии в комбинации с CD25-ADC, как описано в п. 1.

29. Способ лечения заболевания у субъекта, причем заболевание характеризуется ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA), при этом способ включает введение субъекту CD25-ADC, как описано в п. 1, в комбинации с клеточной терапией.

30. Способ выбора субъекта, подходящего для лечения с помощью CD25-ADC, как описано в п. 1, причем способ включает стадии:

(a) идентификации субъекта, который:

(i) имеет, у него подозревается наличие, было диагностировано или имеется риск развития заболевания, характеризующегося ассоциированным с заболеванием антигеном (DAA); и/или

(ii) получил адоптивный перенос клеток, и/или

(iii) был выбран для лечения с помощью клеточной терапии; и

(b) выбора субъекта для лечения с помощью CD25-ADC, как описано в п. 1.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором CD25-ADC вводят в комбинации с ингибитором контрольной точки или другим иммуностимулирующим агентом.

32. Способ по п. 31, в котором CD25-ADC можно вводить до ингибитора контрольной точки или другого иммуностимулирующего агента, одновременно с ингибитором контрольной точки или другим иммуностимулирующим агентом, или после ингибитора контрольной точки или другого иммуностимулирующего агента.

33. Способ по любому из пп. 31 или 32, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой

антагонист PD1, антагонист PD-L1, агонист GITR, агонист OX40, антагонист CTLA-4 или биспецифичный активатор Т-клеток (BiTE).

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором CD25-ADC применяют в комбинации с лучевой терапией.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором CD25-ADC представляет собой ADCx25, ADCT-301 или камиданлумаб тезирин (Camidanlumab Tesirine).

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ**SEQ ID NO. 1 (AB12 VH):**

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYIINWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGVENYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARKDWFYWGQGTLVTVSSASTKGP
SVFPLA

SEQ ID NO. 2 (AB12 VL):

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP

SEQ ID NO. 3 (VH CDR1):

RYIIN

SEQ ID NO. 4 (VH CDR2):

RIIPILGVENYAQKFQG

SEQ ID NO. 5 (VH CDR3):

KDWFY

SEQ ID NO. 6 (VL CDR1):

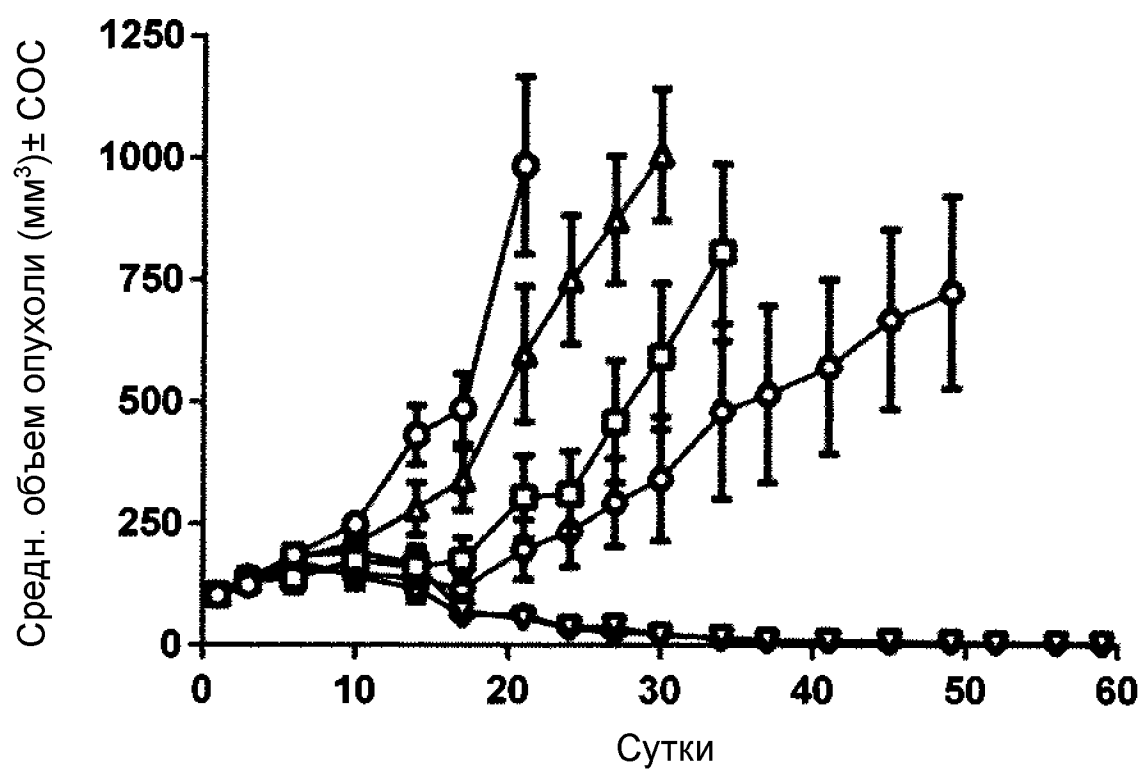
RASQSVSSYLA

SEQ ID NO. 7 (VL CDR2):

GASSRAT

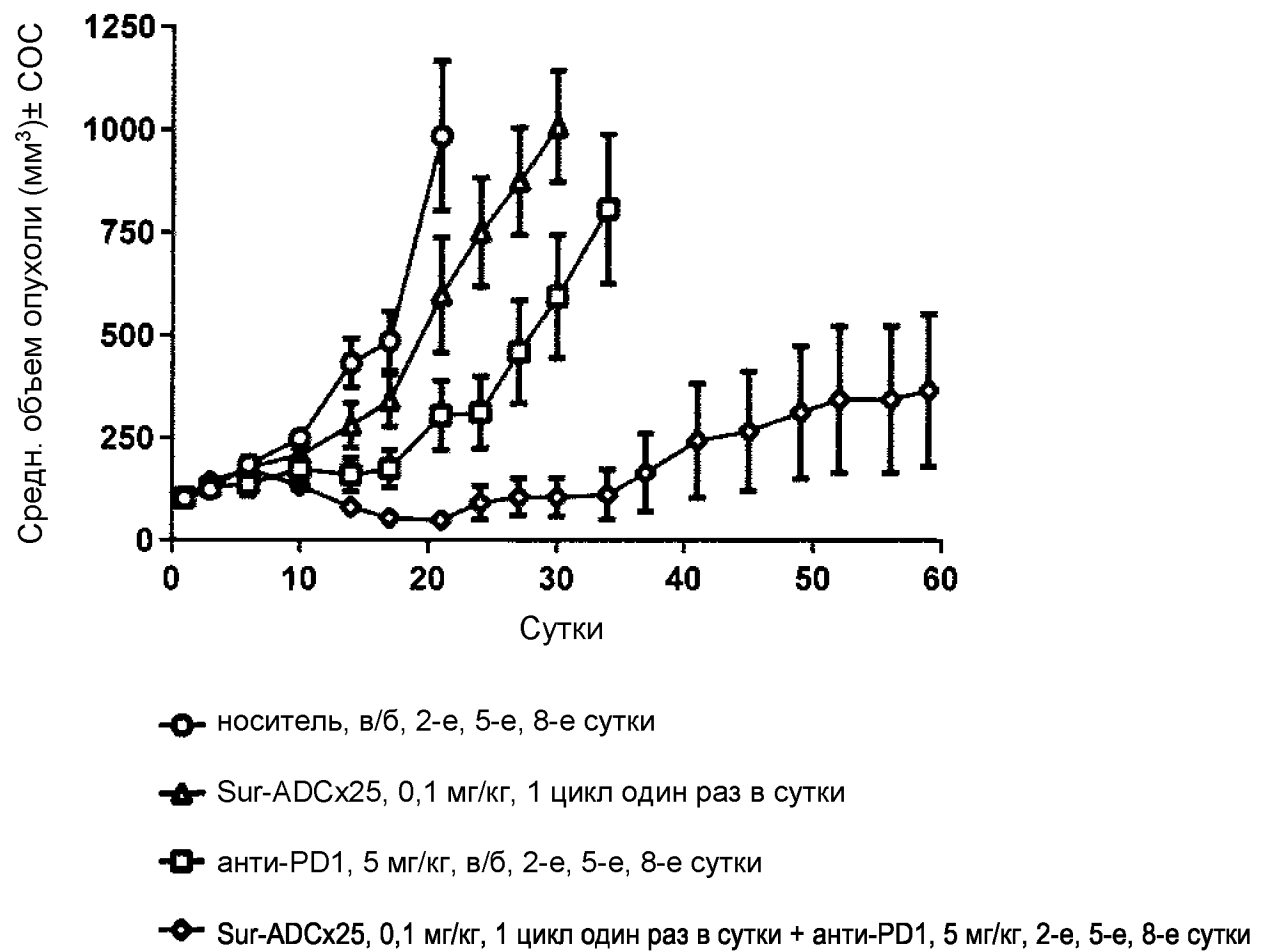
SEQ ID NO. 8 (VL CDR3):

QQYGSSPLT



- носитель, в/б, 2-е, 5-е, 8-е сутки
- анти-PD1, 5 мг/кг, в/б, 2-е, 5-е, 8-е сутки
- B12-SG3249, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки
- ▲ Sur-ADCx25, 0,1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки
- ▼ Sur-ADCx25, 0,5 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки
- ◆ Sur-ADCx25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки

Фиг. 2

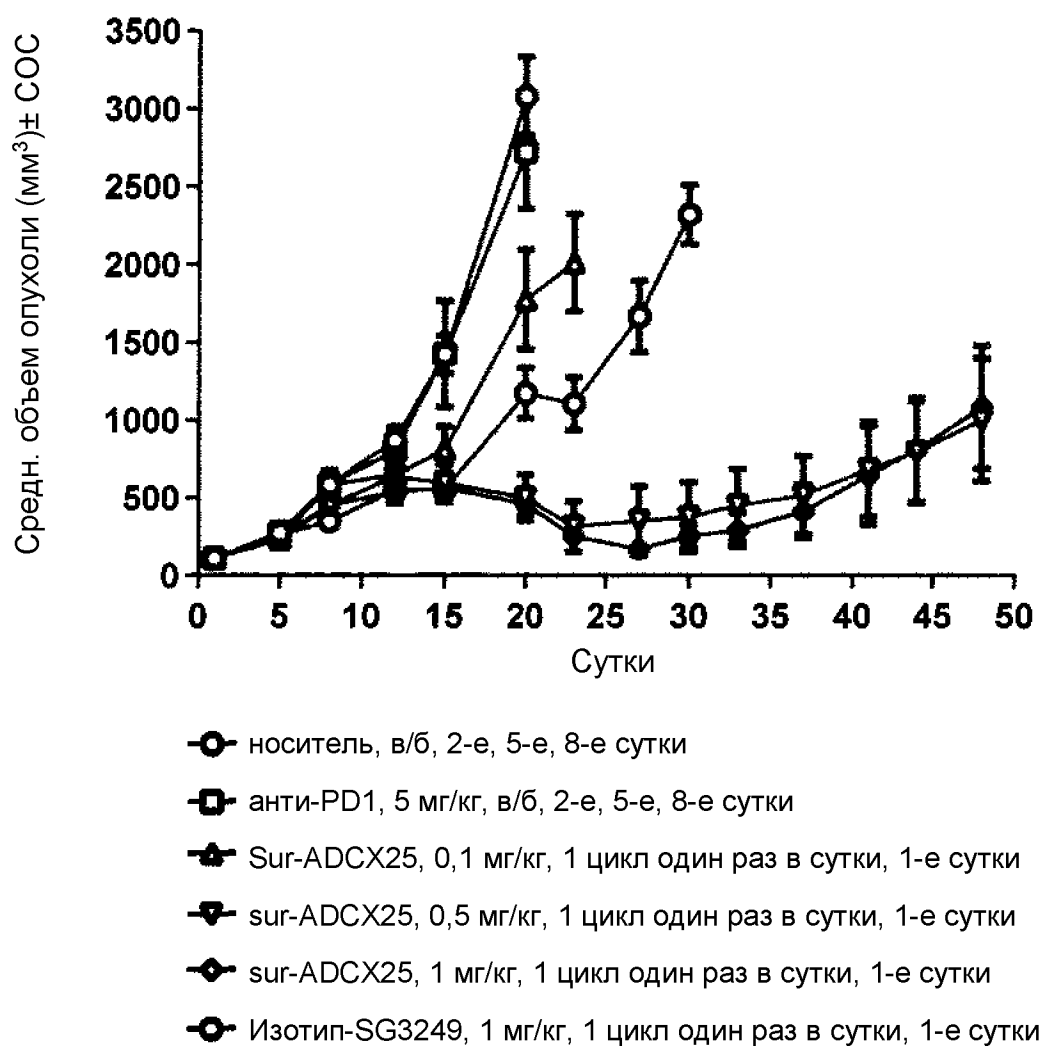


Фиг. 3

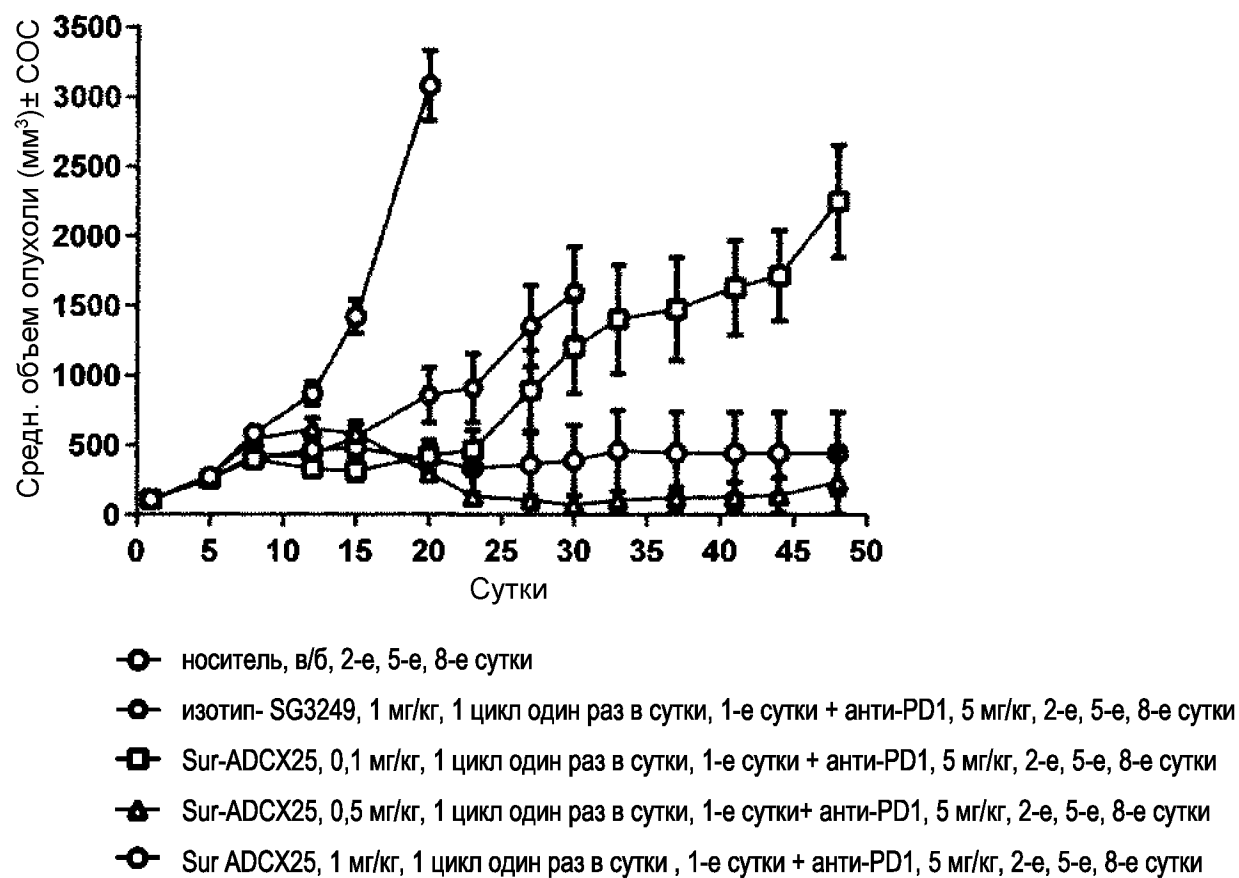


- Новые, наивные мыши
- [Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки]
- ▲ [Sur-ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки]
- ◆ [Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]
- [Sur-ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]
- ▼ [B12-SG3249, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки]
- [B12-SG3249, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]

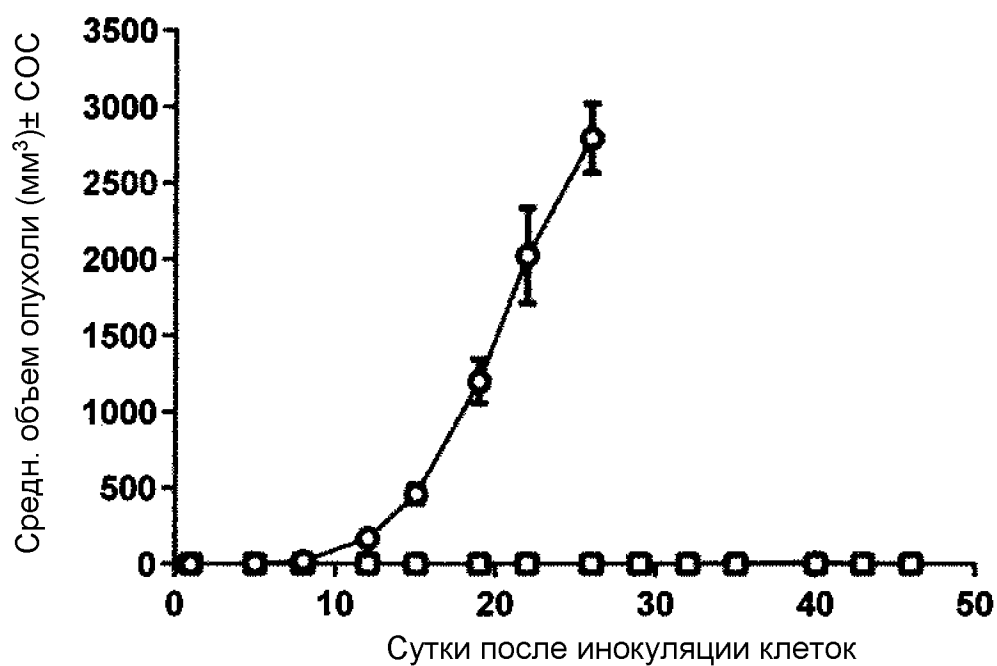
Фиг. 4



Фиг. 5

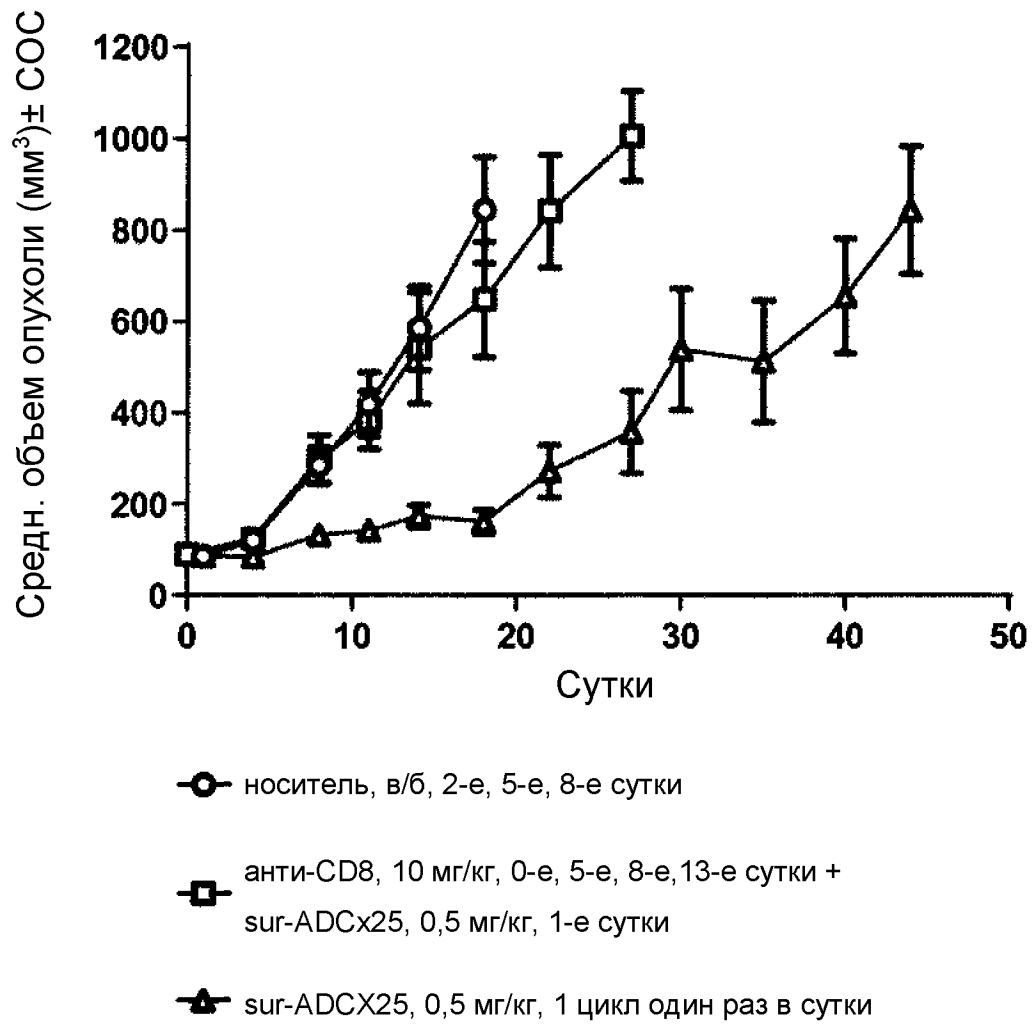


Фиг. 6

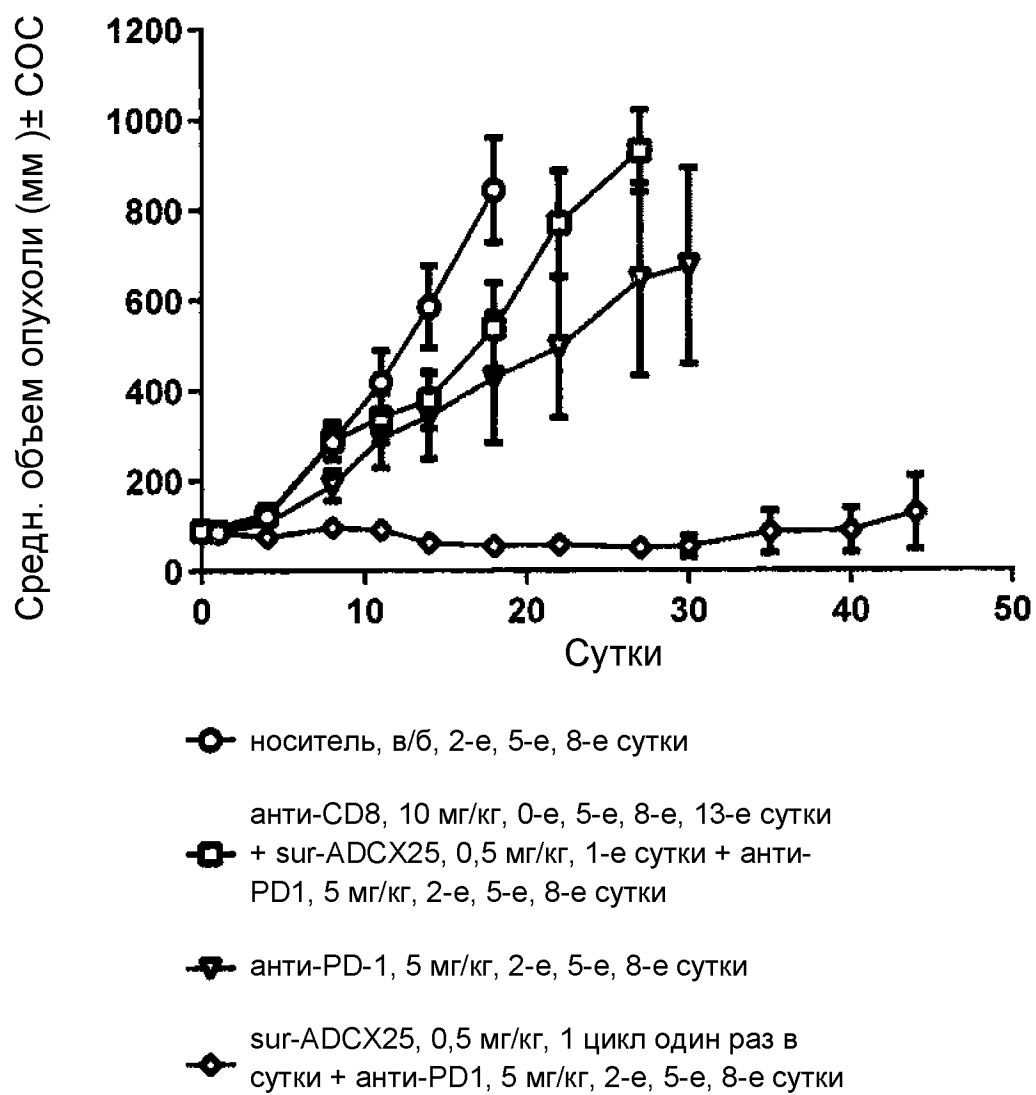


- Новые, наивные мыши
- [Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки]
- ▲ [Sur-ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки]
- ▣ [Sur-ADCX25, 0,1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]
- ▼ [Sur-ADCX25, 0,5 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]
- ◆ [Sur-ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]
- [Изотип- ADC, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки]

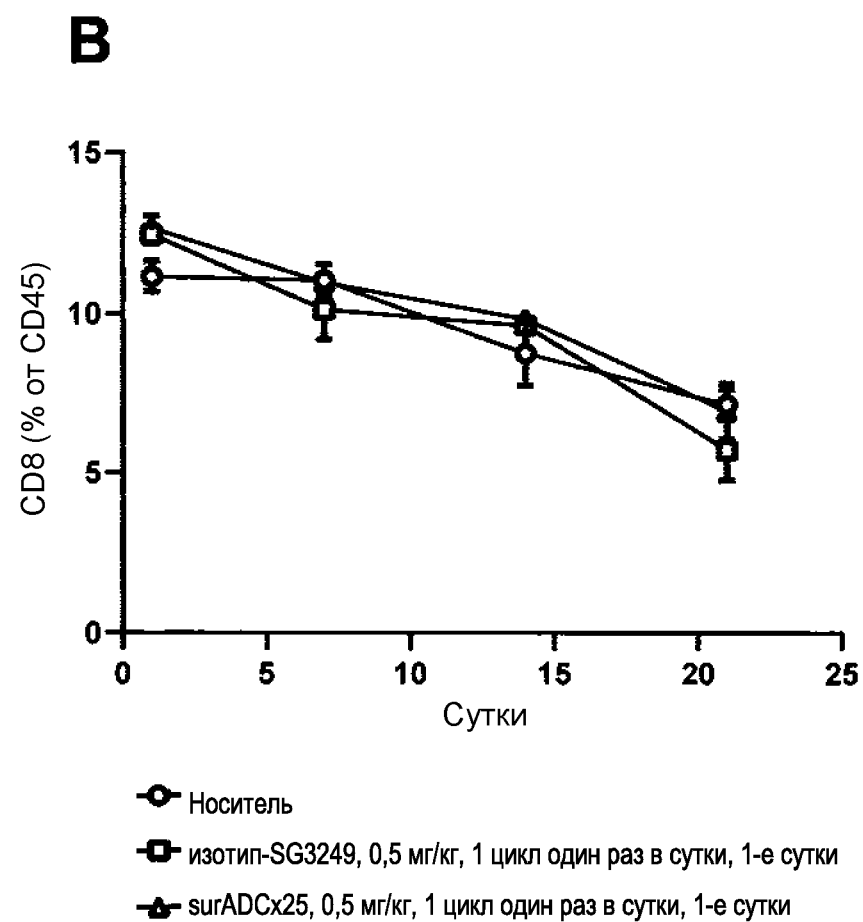
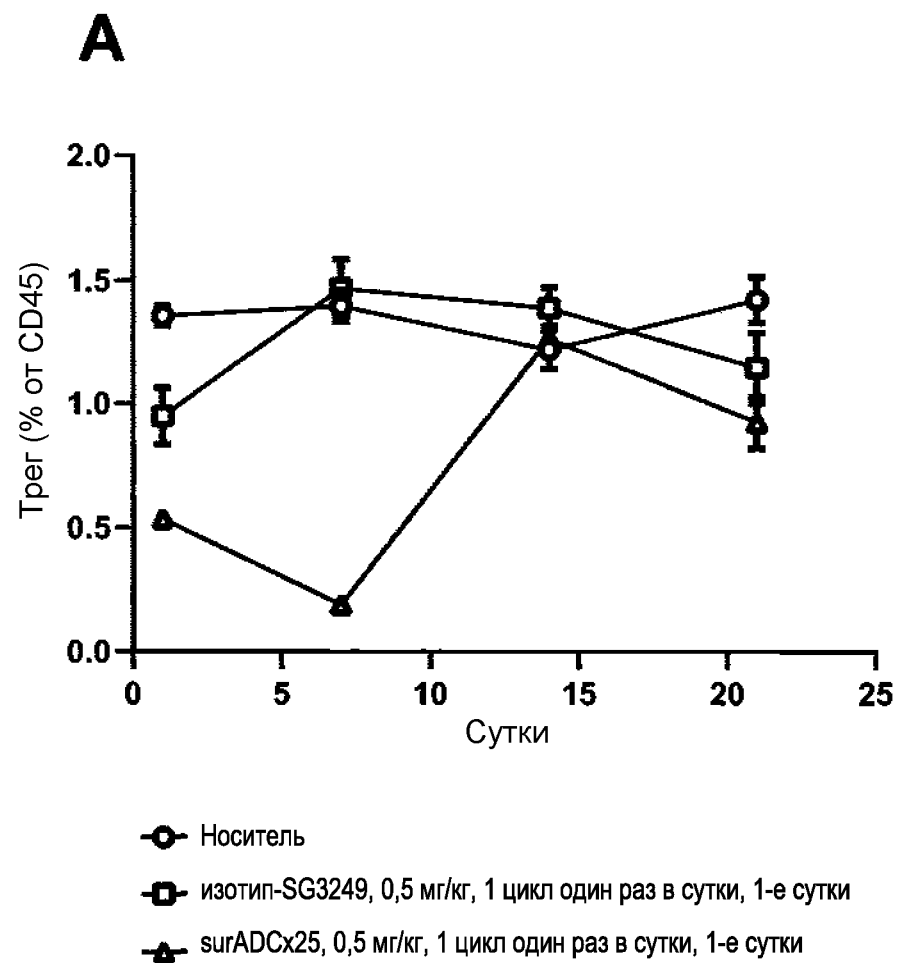
Фиг. 7



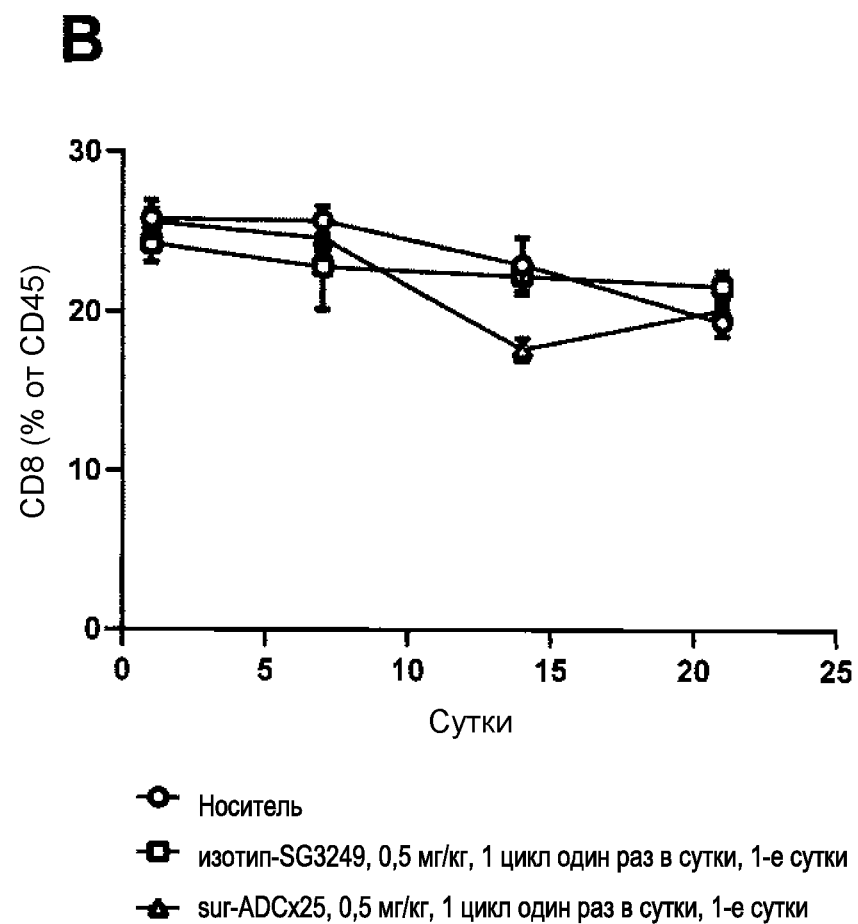
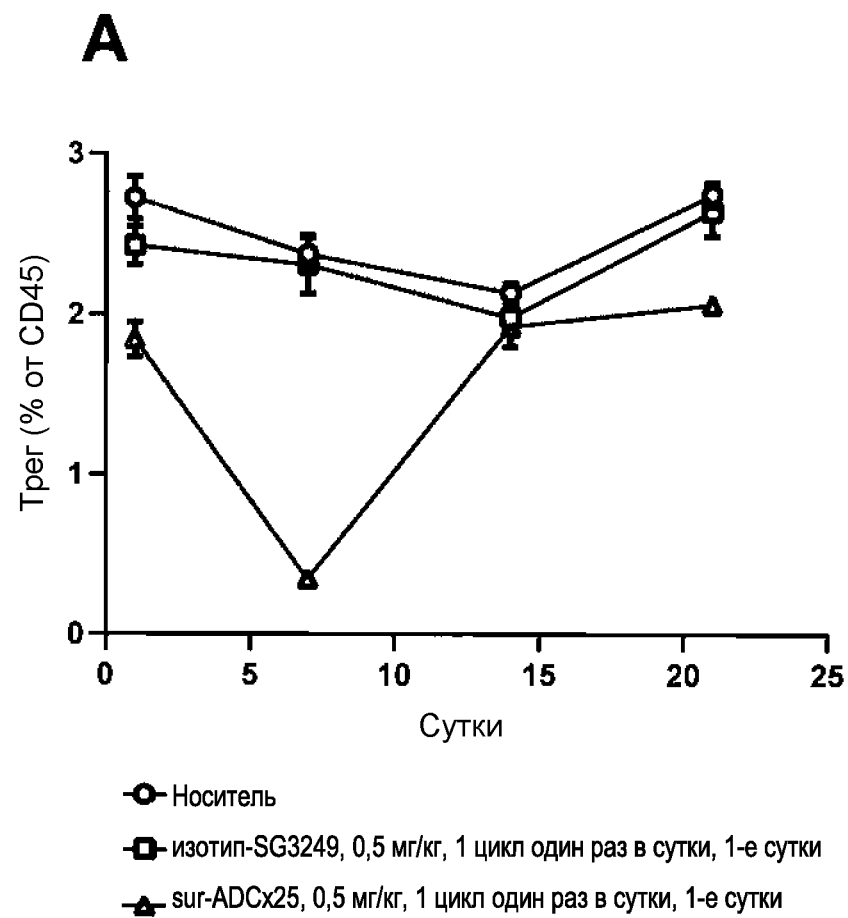
Фиг. 8



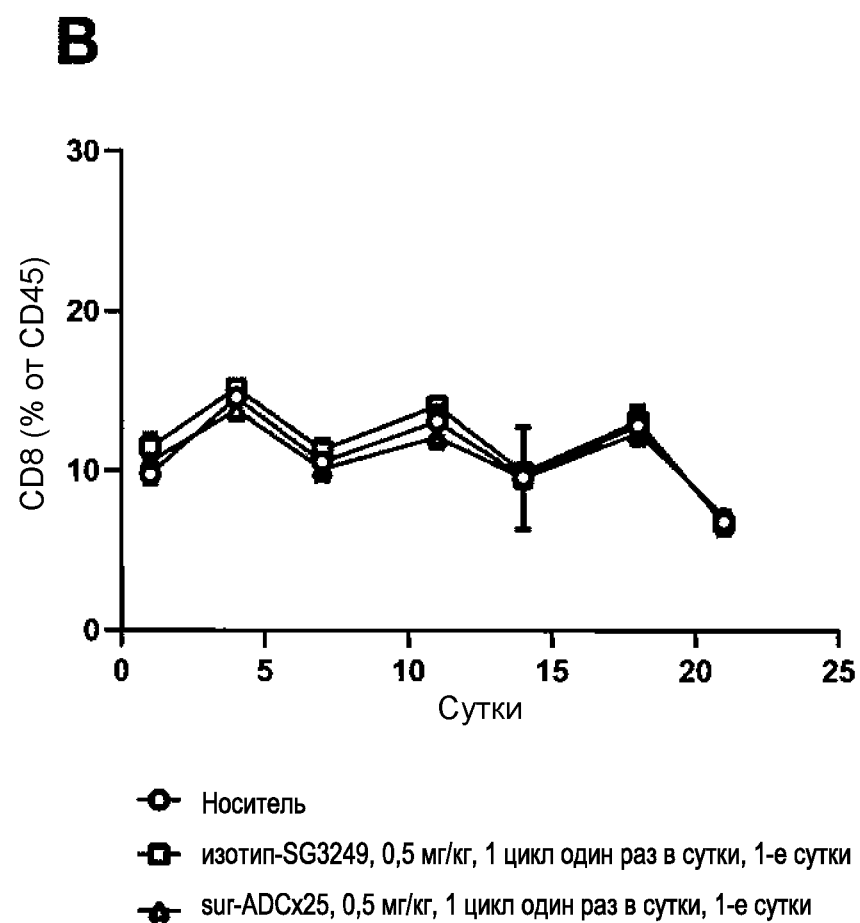
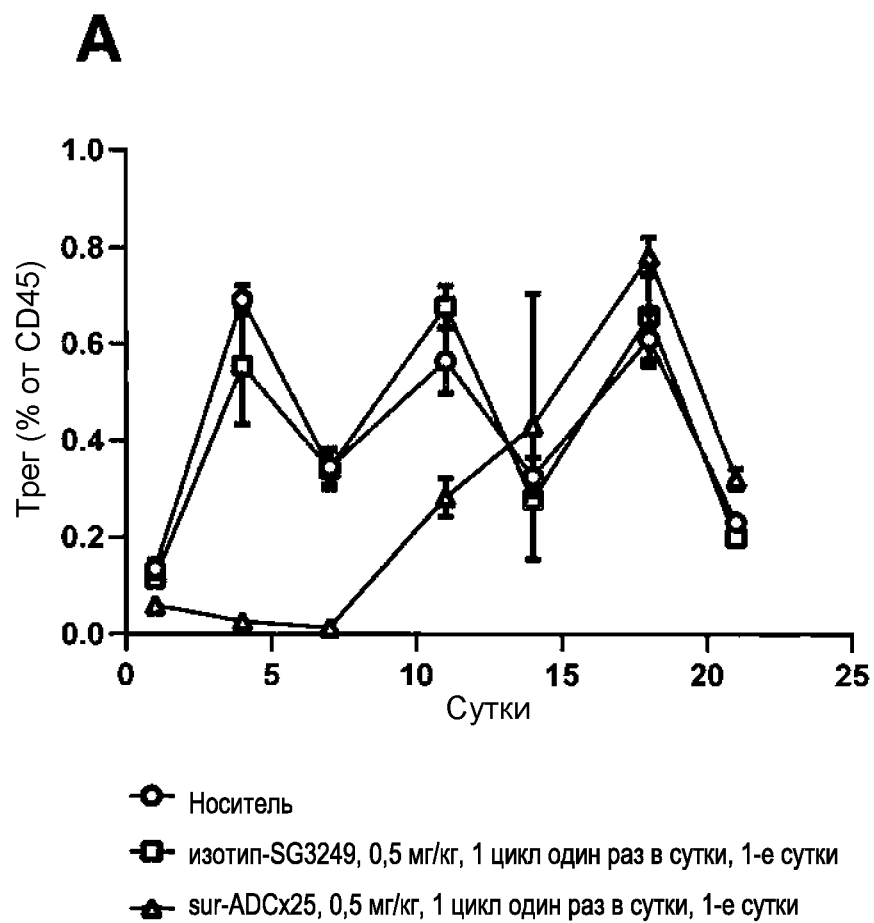
Фиг. 9



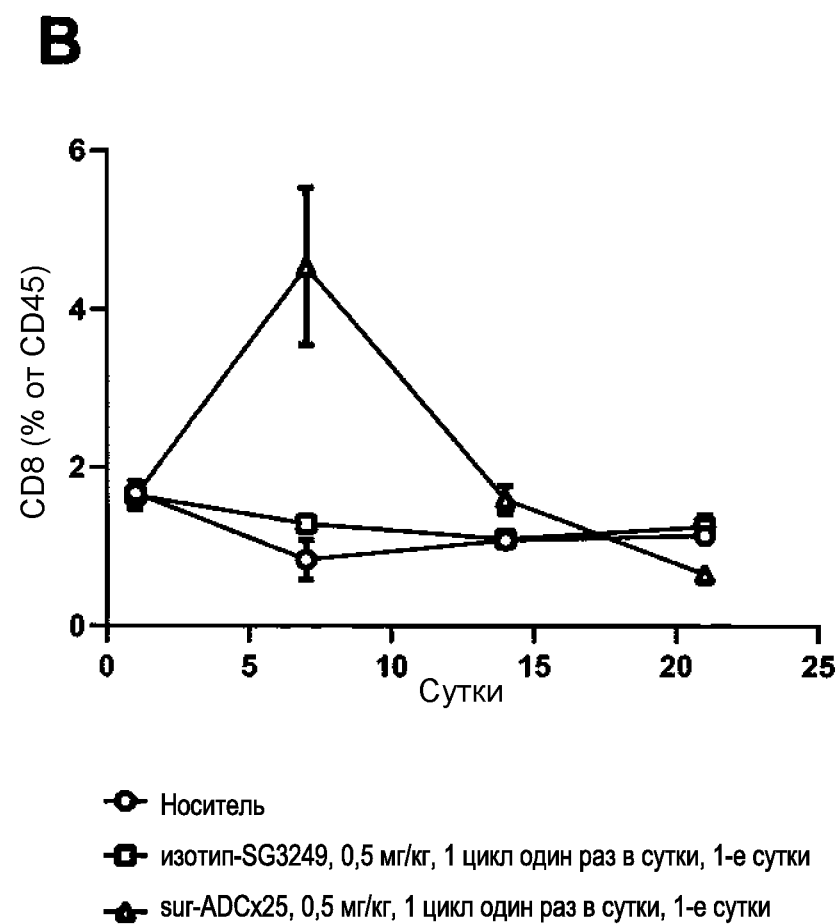
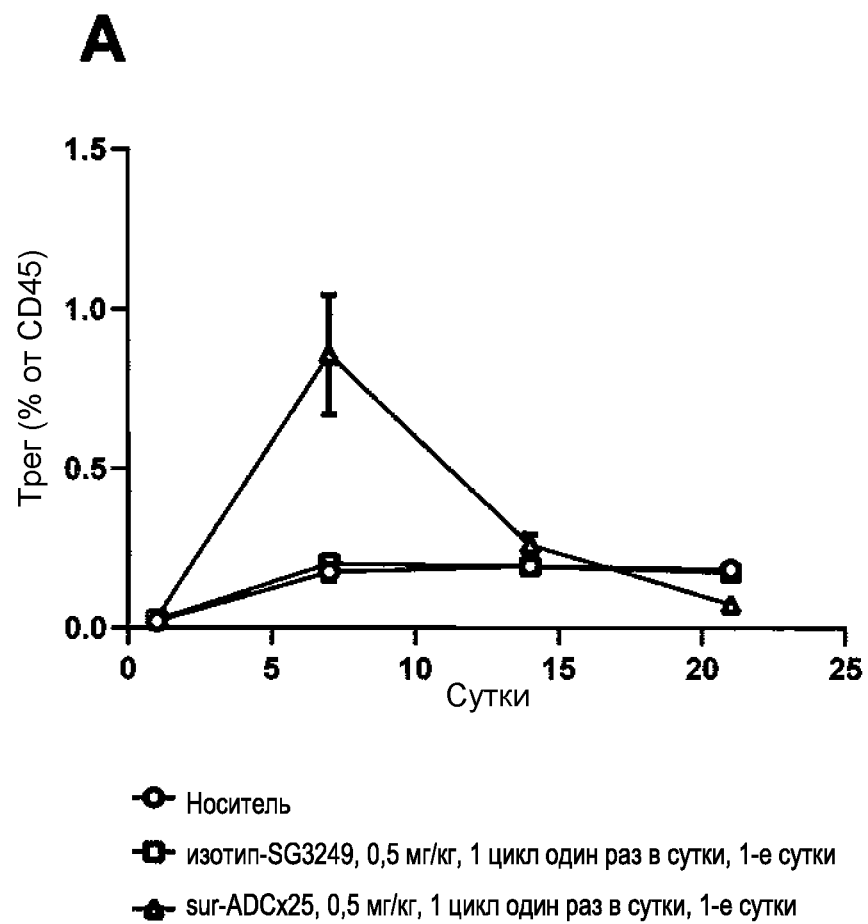
Фиг. 10



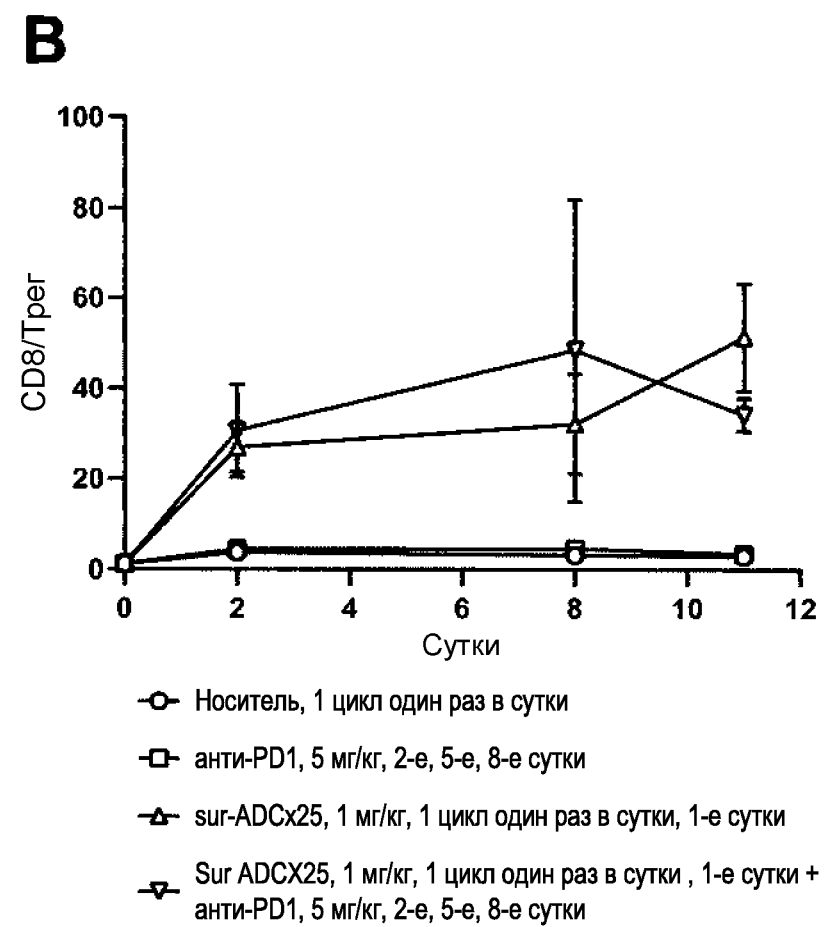
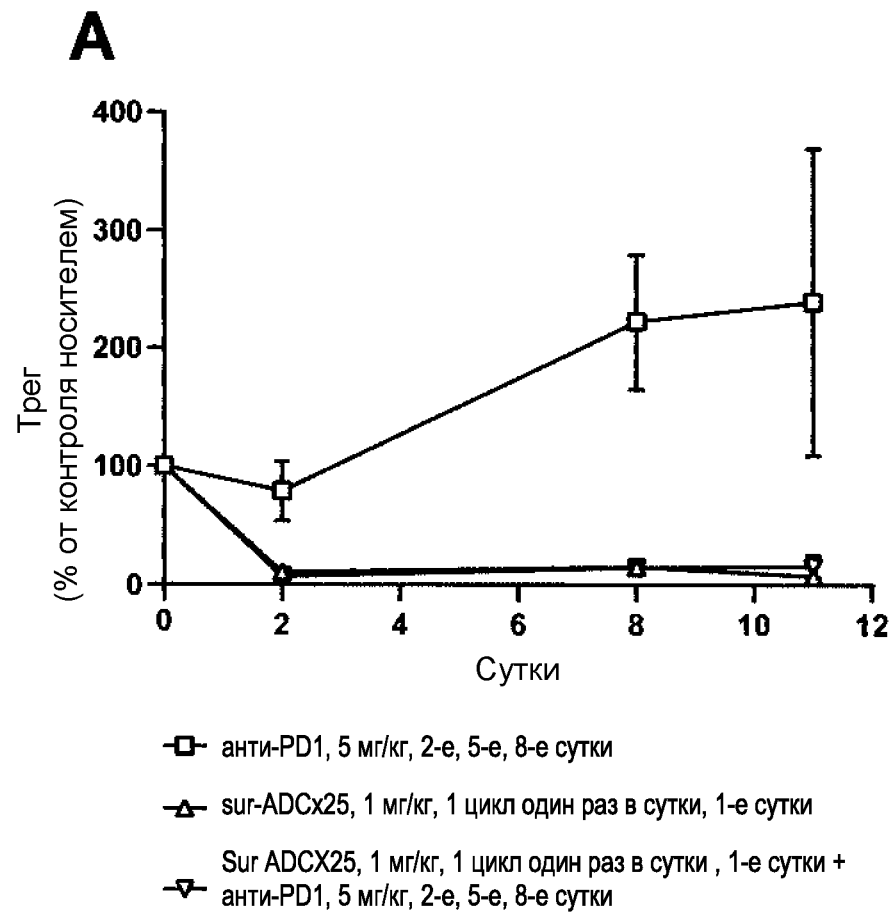
Фиг. 11



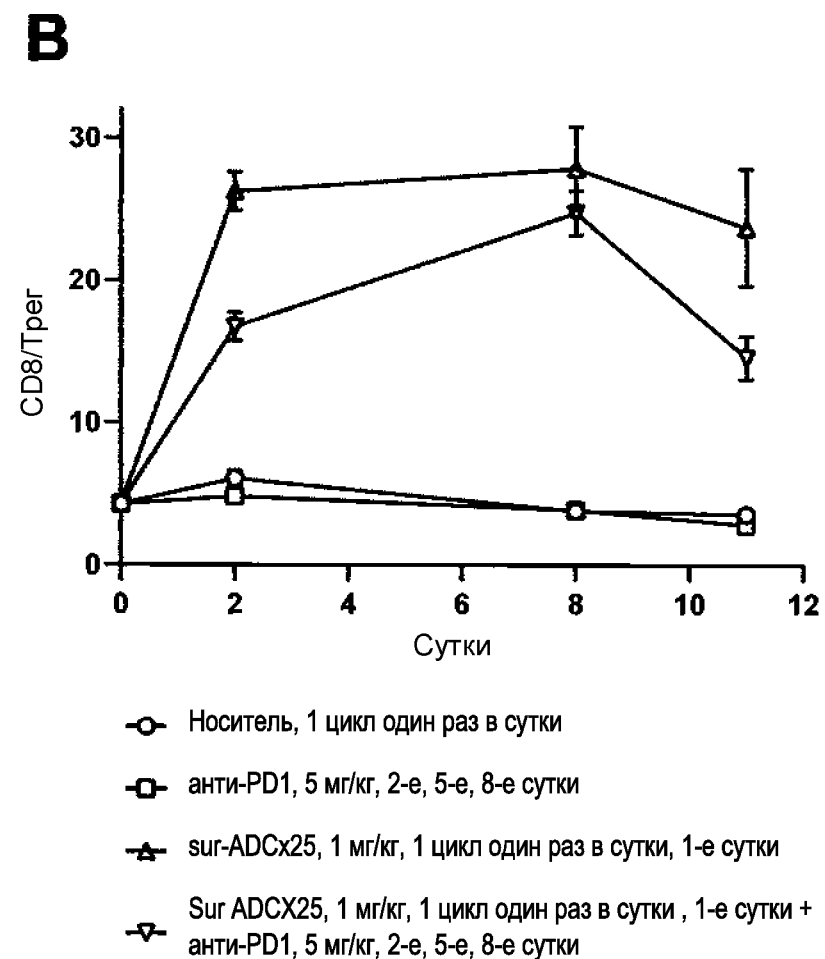
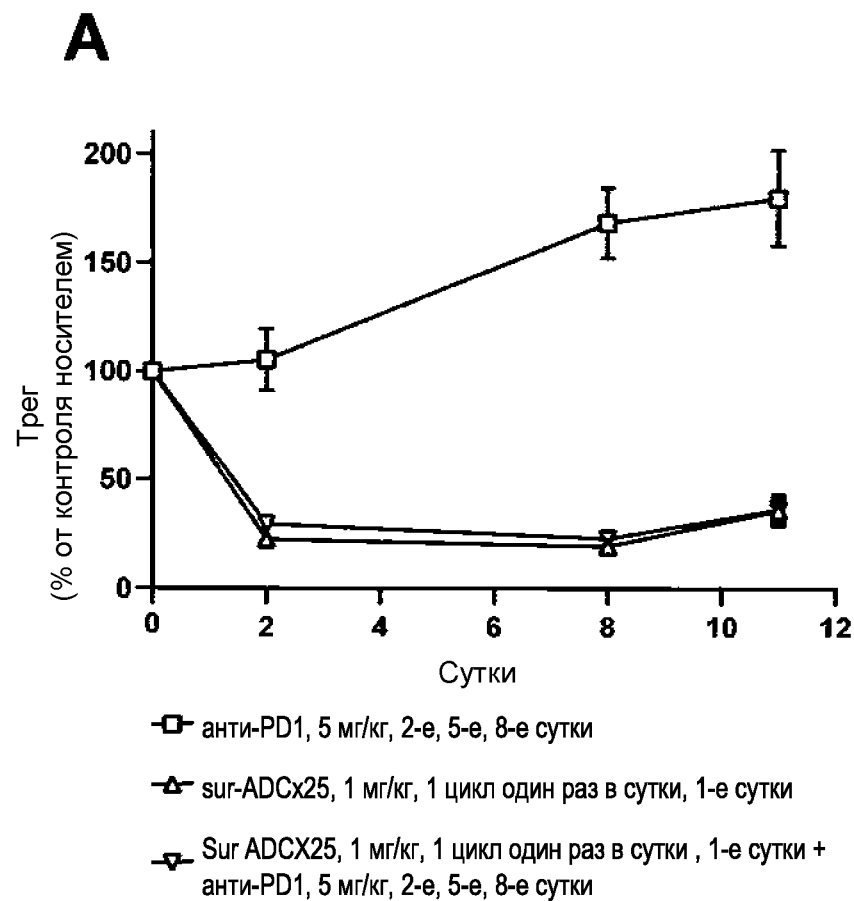
Фиг. 12



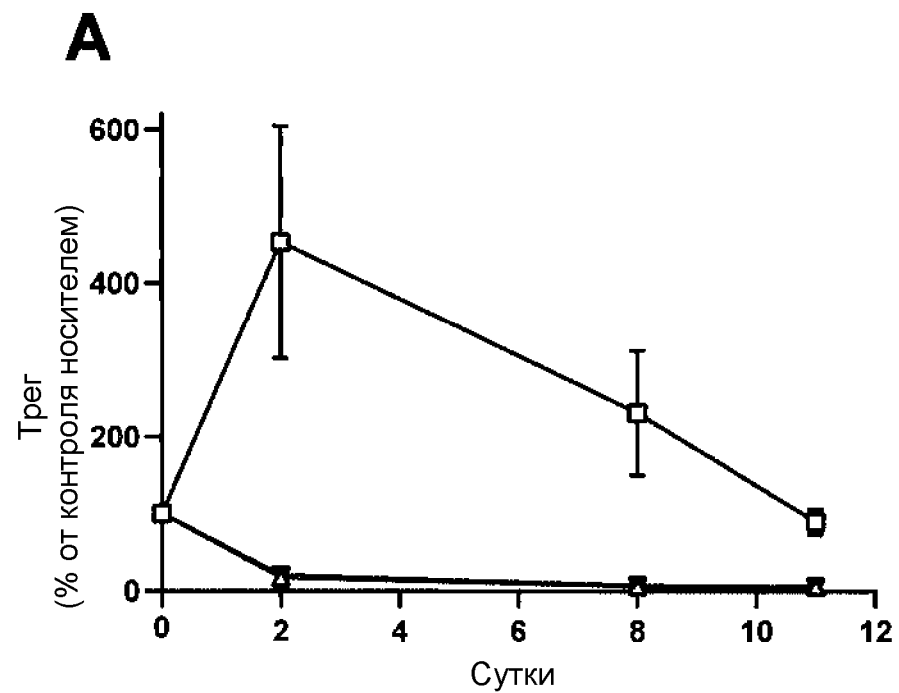
Фиг. 13



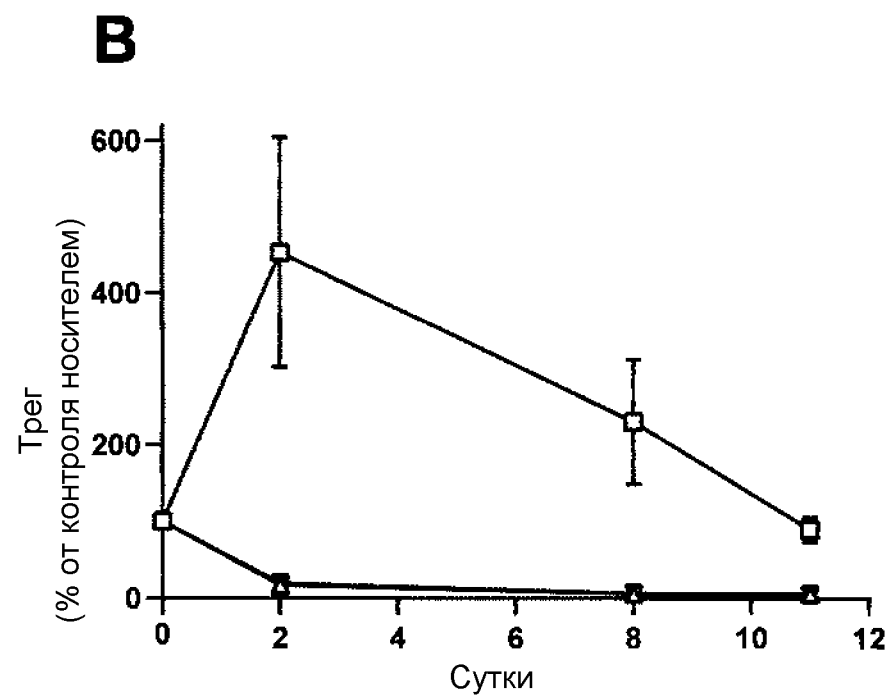
Фиг. 14



Фиг. 15



- анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки
- ▲ sur-ADCx25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки, 1-е сутки
- ▼ Sur ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки, 1-е сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки



- анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки
- ▲ sur-ADCx25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки, 1-е сутки
- ▼ Sur ADCX25, 1 мг/кг, 1 цикл один раз в сутки, 1-е сутки + анти-PD1, 5 мг/кг, 2-е, 5-е, 8-е сутки

Фиг. 16