

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190304** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.01.21

(22) Дата подачи заявки
2019.07.17

(51) Int. Cl. *C07K 16/30* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ХИМЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К STEAP1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/700,178**

(32) **2018.07.18**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/042245**

(87) **WO 2020/018695 2020.01.23**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Нолан-Стево Оливье (US)

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

(57) В соответствии с настоящим изобретением раскрыты антигенсвязывающие молекулы, химерные рецепторы и сконструированные иммунные клетки, связывающиеся с STEAP1. Настоящее изобретение также относится к векторам, композициям и способам лечения и/или выявления с использованием антигенсвязывающих молекул и сконструированных иммунных клеток, связывающих STEAP1.

A1

202190304

202190304

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566865EA/022

ХИМЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К STEAP1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Рак предстательной железы представляет собой наиболее часто диагностируемый рак у мужчин, помимо рака кожи. По оценкам, в 2012 году умерло 28170 человек, рак предстательной железы является второй ведущей причиной смерти от рака у мужчин. Гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия или комбинация этих видов лечения используются для лечения более поздней стадии заболевания. Несмотря на указанные выше достижения в терапии рака предстательной железы, существует большая потребность в дополнительных терапевтических средствах, способных эффективно подавлять прогрессирование рака предстательной железы, в том числе при раке предстательной железы, не подвергавшемся лечению ингибитором андрогенных рецепторов.

[0002] Было показано, что сконструированные клетки иммунной системы обладают требуемыми качествами в терапевтическом лечении, в частности в онкологии. Два основных типа сконструированных клеток иммунной системы представляют собой клетки, которые содержат химерные антигенные рецепторы (называемые "CAR" или "CAR-T") и Т-клеточные рецепторы ("TCR"). Эти сконструированные клетки сконструированы таким образом, чтобы наделять их антигенной специфичностью, сохраняя или повышая их способность к распознаванию и уничтожению клетки-мишени. Химерные антигенные рецепторы могут содержать, например, (i) антигенспецифический компонент ("антигенсвязывающую молекулу"), (ii) один или несколько костимулирующих доменов и (iii) один или несколько активирующих доменов. Каждый домен может быть гетерогенным, т. е. состоящим из последовательностей, полученных из разных белковых цепей. Клетки иммунной системы, экспрессирующие химерный антигенный рецептор (такие как Т-клетки), можно использовать в различных видах терапии, включая виды терапии рака. Следует понимать, что костимулирующие полипептиды, определенные в данном документе, можно применять для усиления активации CAR-экспрессирующих клеток против антигенов-мишеней, а следовательно повышения эффективности адоптивной иммунотерапии.

[0003] Т-клетки можно конструировать таким образом, чтобы они обладали в отношении одной или нескольких требуемых мишеней. Например, Т-клетки можно трансдуцировать с помощью ДНК или другого генетического материала, кодирующего антигенсвязывающую молекулу, такую как один или несколько одноцепочечных переменных фрагментов ("scFv") антитела в сочетании с одной или несколькими сигнальными молекулами и/или одним или несколькими активирующими доменами, такими как CD3-дзета.

[0004] Помимо способности CAR-T-клеток распознавать и уничтожать клетки-мишени, успешная Т-клеточная терапия извлекает пользу от способности CAR-T-клеток

персистировать и сохранять способность к пролиферации в ответ на антиген.

[0005] Существует потребность в определении новых и улучшенных видов терапии заболеваний и нарушений, связанных с STEAP1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение относится к сконструированным иммунным клеткам (таким как CAR или TCR), антигенсвязывающим молекулам (включая без ограничения антитела, scFv, тяжелые и/или легкие цепи и CDR этих антигенсвязывающих молекул) со специфичностью в отношении STEAP1.

[0007] Химерные антигенные рецепторы по настоящему изобретению, как правило, содержат: (i) STEAP1-специфическую антигенсвязывающую молекулу, (ii) один или несколько костимулирующих доменов и (iii) один или несколько активирующих доменов. Следует понимать, что каждый домен может быть гетерогенным и, таким образом, состоять из последовательностей, полученных из разных белковых цепей.

[0008] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к химерному антигенному рецептору, содержащему антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где антигенсвязывающая молекула содержит по меньшей мере одну из: (a) CDR1 вариательной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей под SEQ ID NO:89, 99, 109, 119, 129 или 139 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; (b) CDR2 вариательной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей под SEQ ID NO:90, 100, 110, 120, 130 или 140 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; (c) CDR3 вариательной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей под SEQ ID NO:91, 101, 111, 121, 131 или 141 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; (d) CDR1 вариательной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей под SEQ ID NO:94, 104, 114, 124, 134 или 14 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; (e) CDR2 вариательной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательностей под SEQ ID NO:95, 105, 115, 125, 135 или 145 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; (f) CDR3 вариательной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность, отличающуюся от последовательности под SEQ ID:96, 106, 116, 126, 136 или 146 не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков.

[0009] В других вариантах осуществления химерный антигенный рецептор дополнительно содержит по меньшей мере один костимулирующий домен. В дополнительных вариантах осуществления химерный антигенный рецептор дополнительно содержит по меньшей мере один активирующий домен.

[0010] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен представляет собой сигнальную область из CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2,

CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы МНС класса 1, TNF-рецепторных белков, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

[0011] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен получен из 4-1BB. В других вариантах осуществления костимулирующий домен получен из OX40. См. также Hombach et al., *Oncoimmunology*. 2012 Jul. 1; 1(4): 458-466. В еще одних вариантах осуществления костимулирующий домен содержит ICOS, как описано у Guedan et al., August 14, 2014; *Blood*: 124 (7) и Shen et al., *Journal of Hematology & Oncology* (2013) 6:33. В еще одних вариантах осуществления костимулирующий домен содержит CD27, как описано у Song et al., *Oncoimmunology*. 2012 Jul. 1; 1(4): 547-549.

[0012] В определенных вариантах осуществления костимулирующий домен CD28 содержит SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8. В дополнительных вариантах осуществления костимулирующий домен CD8 содержит SEQ ID NO:14. В дополнительных вариантах осуществления активирующий домен содержит CD3, CD3-дзета или CD3-дзета, имеющий последовательность, представленную под SEQ ID NO:10.

[0013] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к химерному антигенному рецептору, где костимулирующий домен содержит SEQ ID NO:2, и активирующий домен содержит SEQ ID NO:10.

[0014] Настоящее изобретение дополнительно относится к полинуклеотидам, кодирующим химерные антигенные рецепторы, и векторам, содержащим полинуклеотиды. Вектор может представлять собой, например, ретровирусный вектор, ДНК-вектор, плазмиду, РНК-вектор, аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса, лентивирусный вектор или любую их комбинацию. Настоящее изобретение дополнительно относится к клеткам иммунной системы, содержащим векторы. В некоторых вариантах осуществления лентивирусный вектор представляет собой вектор pGAR.

[0015] Иллюстративные клетки иммунной системы включают без ограничения Т-клетки, лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (ТИЛ), НК-клетки, TCR-экспрессирующие клетки, дендритные клетки или НК-Т-клетки. Т-клетки могут являться аутологичными, аллогенными или гетерологичными. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим описанные в данном документе иммунные клетки.

[0016] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антигенсвязывающим молекулам (и химерным антигенным рецепторам, содержащим эти молекулы), содержащим по меньшей мере одну из:

(a) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 2F3 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 2F3 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков;

(b) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 11C2 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 11C2 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков;

(c) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 1A1 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 1A1 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков;

(d) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 7A4 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 7A4 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков; и

(e) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 7A5 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 7A5 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков;

(f) VH-области, отличающейся от аминокислотной последовательности VH-области 14C1 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков, и VL-область, отличающуюся от аминокислотной последовательности VL-области 14C1 не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков;

и где или VH- и VL-область или области связаны по меньшей мере одним линкером.

[0017] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антигенсвязывающим молекулам (и химерным антигенным рецепторам, содержащим эти молекулы), где линкер предусматривает по меньшей мере один из scFv-линкера G4S и scFv-линкера Whitlow.

[0018] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

векторам, кодирующим полипептиды по настоящему изобретению, и к иммунным клеткам, содержащим эти полипептиды. Предпочтительные клетки иммунной системы включают Т-клетки, лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL), НК-клетки, TCR-экспрессирующие клетки, дендритные клетки или НК-Т-клетки. Т-клетки могут являться аутологичными, аллогенными или гетерологичными.

[0019] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенным полинуклеотидам, кодирующим химерный антигенный рецептор (CAR), Т-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается со STEAP1, где антигенсвязывающая молекула содержит CDR3 вариабельной области тяжелой цепи (V_H), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:19 или SEQ ID NO:27. Полинуклеотиды могут дополнительно содержать активирующий домен. В предпочтительных вариантах осуществления активирующий домен представляет собой CD3, более предпочтительно CD3-дзета, более предпочтительно аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:9.

[0020] В других вариантах осуществления настоящее изобретение включает костимулирующий домен, такой как CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (альфа, бета, дельта, эпсилон, гамма, дзета), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, функционально-ассоциированный антиген-1 лимфоцитов (LFA-1 (CD11a/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (член суперсемейства факторов некроза опухолей 14; TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептор, молекула MHC класса I, TNF, TNFr, интегрин, сигнальную молекулу активации лимфоцитов, BTLA, рецептор лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганд CD83 или их фрагменты или комбинации. Предпочтительные костимулирующие домены перечислены ниже.

[0021] Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающим введение субъекту антигенсвязывающих молекул, CAR, TCR, полинуклеотидов, векторов, клеток или композиций в соответствии с настоящим изобретением. Заболевания, подходящие для лечения, включают без ограничения рак предстательной железы, включающий метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0022] На ФИГ. 1 изображен анализ с использованием проточной цитометрии экспрессии STEAP1 на поверхности клеток в линиях клеток человека.

[0023] На ФИГ. 2 изображена экспрессия CAR в первичных Т-клетках человека, электропорированных с помощью mRNA, кодирующей различные CAR.

[0024] На ФИГ. 3, изображена цитолитическая активность электропорированных Т-клеток с CAR против многих клеточных линий.

[0025] На ФИГ. 4, состоящей из ФИГ. 3А и 3В, изображено продуцирование IFN γ , IL-2 и TNF α электропорированными Т-клетками с CAR.

[0026] На ФИГ. 5, изображена экспрессия CAR в первичных Т-клетках человека, трансдуцированных лентивирусом, от двух здоровых доноров.

[0027] На ФИГ. 6 изображена карта вектора pGAR.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0028] Следует понимать, что химерные антигенные рецепторы (CAR или CAR-T) и Т-клеточные рецепторы (TCR) являются рецепторами, созданными с помощью генной инженерии. Эти сконструированные рецепторы могут легко вставляться и экспрессироваться иммунными клетками, включая Т-клетки, в соответствии с методиками, известными из уровня техники. С CAR один рецептор может быть запрограммирован как на распознавание специфического антигена, так и, в случае связывания с этим антигеном, на активацию иммунной клетки для атаки и уничтожения клетки, несущей этот антиген. Когда эти антигены существуют на опухолевых клетках, иммунная клетка, которая экспрессирует CAR, может нацеливаться и уничтожать опухолевую клетку.

[0029] CAR можно сконструировать так, чтобы они связывались с антигеном (например, с антигеном на клеточной поверхности), путем встраивания антигенсвязывающей молекулы, которая будет взаимодействовать с этим целевым антигеном. Предпочтительно, антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело или его фрагмент, и более предпочтительно один или несколько фрагментов одноцепочечного антитела ("scFv"). ScFv представляет собой фрагмент одноцепочечного антитела, содержащий переменные области тяжелой и легкой цепей антитела, связанные вместе. См. патенты США №№ 7741465 и 6319494, а также Eshhar et al., *Cancer Immunol Immunotherapy* (1997) 45: 131-136. ScFv сохраняет способность исходного антитела специфически взаимодействовать с целевым антигеном. scFv являются предпочтительными для использования в химерных антигенных рецепторах, потому что они могут быть сконструированы так, чтобы экспрессироваться как часть одной цепи вместе с другими компонентами CAR. Id. См. также Krause et al., *J. Exp. Med.*, Volume 188, No. 4, 1998 (619-626); Finney et al., *Journal of Immunology*, 1998, 161: 2791-2797. Будет понятно, что антигенсвязывающая молекула, как правило, содержится во внеклеточной части CAR, так что она способна распознавать представляющий интерес антиген и связываться с ним. Биспецифические и мультиспецифические CAR находятся в пределах объема настоящего изобретения со специфичностью более чем к одной представляющей

интерес мишени.

[0030] Костимулирующие домены. Химерные антигенные рецепторы могут включать костимулирующие (сигнальные) домены для повышения их активности. См. патенты США №№ 7741465 и 6319494, а также Krause et al. и Finney et al. (выше), Song et al., Blood 119:696-706 (2012); Kalos et al., Sci Transl. Med. 3:95 (2011); Porter et al., N. Engl. J. Med. 365:725-33 (2011) и Gross et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59-83 (2016). Например, CD28 представляет собой костимулирующий белок, который в природе встречается в Т-клетках. Полная нативная аминокислотная последовательность CD28 описана в иллюстративной последовательности NCBI: NP_006130.1. Полная нативная последовательность нуклеиновой кислоты CD28 описана в иллюстративной последовательности NCBI: NM_006139.1.

[0031] Определенные домены CD28 используются в химерных антигенных рецепторах. В одном варианте осуществления может использоваться новый внеклеточный домен CD28, называемый "CD28Т", и неожиданно обнаружилось, что он обеспечивает определенные преимущества при использовании в конструкции CAR.

[0032] Нуклеотидная последовательность молекулы CD28Т, включая внеклеточный домен CD28Т, трансмембранный и внутриклеточный домены CD28, представлена под SEQ ID NO:1:

[0033]

СТTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
TCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGT
GGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTA
GATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGC
CCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCC
TATCGGAGC

[0034] Соответствующая аминокислотная последовательность представлена под SEQ ID NO:2:

[0035]

LDNEKSNGTIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSK
RSRLLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAYS

[0036] Нуклеотидная последовательность внеклеточной части CD28Т представлена под SEQ ID NO:3:

[0037]

СТTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
TCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

[0038] Соответствующая аминокислотная последовательность внеклеточного домена CD28Т представлена под SEQ ID NO:4: LDNEKSNGTI HVKGKHLCP SPLPGPSK

[0039] Нуклеотидная последовательность трансмембранного домена CD28 представлена под SEQ ID NO:5):

[0040]

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCG
TGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT

[0041] Аминокислотная последовательность трансмембранного домена CD28 представлена под

[0042] SEQ ID NO:6: FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIFWV

[0043] Нуклеотидная последовательность внутриклеточного сигнального домена CD28 представлена под SEQ ID NO:7:

[0044]

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCG
CCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGC
STATCGGAGC

[0045] Аминокислотная последовательность внутриклеточного сигнального домена CD28 представлена под SEQ ID NO:8:
RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

[0046] Дополнительные последовательности CD28, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают нуклеотидную последовательность CD28, представленную под SEQ ID NO:11:

[0047]

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTACCAT
CATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAA
GCCC

[0048] Соответствующая аминокислотная последовательность представлена под SEQ ID NO:12:

[0049] IEVMYPPPYLDNEKSNGTPIHVKGKHLCPSPFPGPSKP

[0050] Другие подходящие внеклеточные или трансмембранные последовательности могут быть получены из CD8. Нуклеотидная последовательность подходящего внеклеточного и трансмембранного домена CD8 представлена под SEQ ID NO:13:

[0051]

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTTCTTGC
CGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCAGCTCCTACCATCG
CTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGAGGGGGCGCTG
TTCATACCAGAGGACTGGATTTGCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCG
GAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGA
AC

[0052] Соответствующая аминокислотная последовательность представлена под SEQ ID NO:14:

[0053]

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR

GLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN

[0054] Другие подходящие внутриклеточные сигнальные последовательности могут быть получены из 41-BB. Нуклеотидная последовательность подходящего внутриклеточного сигнального домена 41-BB представлена под SEQ ID NO:15:

[0055]

CGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCG
TTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCT
GAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG

[0056] Соответствующая аминокислотная последовательность представлена под SEQ ID NO:16:

[0057] RFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

[0058] Подходящие костимулирующие домены в пределах объема настоящего изобретения могут быть получены, помимо других источников, из CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (альфа, бета, дельта, эпсилон, гамма, дзета), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, функционально-ассоциированного антигена-1 лимфоцитов (LFA-1 (CD1 la/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (член суперсемейства факторов некроза опухолей 14; TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы МНС класса I, TNF, TNFr, интегрин, сигнальной молекулы активации лимфоцитов, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI-ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI-la, LFA-1, ITGAM, CDI-lb, ITGAX, CDI-lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда CD83 или их фрагментов или комбинаций.

[0059] Активирующие домены.

[0060] CD3 является элементом Т-клеточного рецептора на нативных Т-клетках, и было показано, что он является важным внутриклеточным активирующим элементом в CAR. В предпочтительном варианте осуществления CD3 представляет собой CD3-дзета, нуклеотидная последовательность которого представлена под SEQ ID NO:9:

[0061]

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGC
GCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGA
GGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG
GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACT

CAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAG
G

[0062] Соответствующая аминокислота внутриклеточного CD3-дзета представлена под SEQ ID NO:10:

[0063]

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPR
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR

ОРИЕНТАЦИЯ ДОМЕНОВ

[0064] Следует понимать, что структурно эти домены соответствуют положениям относительно иммунной клетки. Таким образом, эти домены могут быть частью (i) "шарнирного" или внеклеточного (EC) домена, (ii) трансмембранного (TM) домена и/или (iii) внутриклеточного (цитоплазматического) домена (IC). Внутриклеточный компонент часто частично содержит член семейства CD3, предпочтительно CD3-дзета, который способен активировать Т-клетку при связывании антигенсвязывающей молекулы с ее мишенью. В одном варианте осуществления шарнирный домен, как правило, состоит из по меньшей мере одного костимулирующего домена, как определено в данном документе.

[0065] Следует также понимать, что шарнирная область может также содержать несколько или все члены семейства иммуноглобулинов, такие как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM или их фрагменты.

[0066] Иллюстративные конструкции CAR в соответствии с настоящим изобретением представлены в таблице 1.

Таблица 1

Название конструкции	scFv	Костимулирующий домен	Активирующий домен
2F3-CD28T-CD28-41BB	2F3	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
2F3-CD28T-CD28	2F3	CD28T	CD3-дзета
2F3-CD28T-41BB	2F3	4-1BB	CD3-дзета
2F3-C8K-CD28	2F3	CD28T	CD3-дзета
2F3-C8K-41BB	2F3	4-1BB	CD3-дзета
11C2-CD28T-CD28-41BB	11C2	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
11C2-CD28T-CD28	11C2	CD28T	CD3-дзета
11C2-CD28T-41BB	11C2	4-1BB	CD3-дзета

11C2-C8K-CD28	11C2	CD28T	CD3-дзета
11C2-C8K-41BB	11C2	4-1BB	CD3-дзета
1A1-CD28T-CD28-41BB	1A1	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
1A1-CD28T-CD28	1A1	CD28T	CD3-дзета
1A1-CD28T-41BB	1A1	4-1BB	CD3-дзета
1A1-C8K-CD28	1A1	CD28T	CD3-дзета
1A1-C8K-41BB	1A1	4-1BB	CD3-дзета
7A4-CD28T-CD28-41BB	7A4	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
7A4-CD28T-CD28	7A4	CD28T	CD3-дзета
7A4-CD28T-41BB	7A4	4-1BB	CD3-дзета
7A4-C8K-CD28	7A4	CD28T	CD3-дзета
7A4-C8K-41BB	7A4	4-1BB	CD3-дзета
7A5-CD28T-CD28-41BB	7A5	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
7A5-CD28T-CD28	7A5	CD28T	CD3-дзета
7A5-CD28T-41BB	7A5	4-1BB	CD3-дзета
7A5-C8K-CD28	7A5	CD28T	CD3-дзета
7A5-C8K-41BB	7A5	4-1BB	CD3-дзета
14C1-CD28T-CD28-41BB	14C1	CD28T, 4-1BB	CD3-дзета
14C1-CD28T-CD28	14C1	CD28T	CD3-дзета
14C1-CD28T-41BB	14C1	4-1BB	CD3-дзета
14C1-C8K-CD28	14C1	CD28T	CD3-дзета
14C1-C8K-41BB	14C1	4-1BB	CD3-дзета

ДОМЕНЫ ПО ОТНОШЕНИЮ К КЛЕТКЕ

[0067] Следует понимать, что по отношению к клетке, несущей рецептор,

сконструированные Т-клетки по настоящему изобретению содержат антигенсвязывающую молекулу (такую как scFv), внеклеточный домен (который может включать "шарнирный" домен), трансмембранный домен и внутриклеточный домен. Внутриклеточный домен предусматривает, по меньшей мере частично, активирующий домен, предпочтительно состоящий из члена семейства CD3, такого как CD3-дзета, CD3-эпсилон, CD3-гамма или их частей. Кроме того, следует понимать, что антигенсвязывающая молекула (например, один или несколько scFv) сконструирована таким образом, что она расположена во внеклеточной части молекулы/конструкции, так что она способна распознавать и связываться со своей мишенью или мишенями.

[0068] Внеклеточный домен. Внеклеточный домен полезен для передачи сигналов и для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Внеклеточные домены, используемые в настоящем изобретении, могут происходить из (т. е. содержать) CD28, CD28T, CD8, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцибельного Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена-1 лимфоцитов (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы МНС класса 1, рецепторных белков TNF, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белки SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации. Внеклеточный домен может происходить либо из природного, либо из синтетического источника.

[0069] Как описано в данном документе, внеклеточные домены часто включают шарнирную часть. Это часть внеклеточного домена, иногда называемая "спейсерной" областью. В соответствии с настоящим изобретением можно использовать различные шарнирные области, включая костимулирующие молекулы, как обсуждалось выше, а также последовательности иммуноглобулина (Ig) или другие подходящие молекулы для достижения требуемого заданного расстояния от клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления вся внеклеточная область содержит шарнирную область. В некоторых вариантах осуществления шарнирная область содержит CD28T или домен EC CD28.

[0070] Трансмембранный домен. CAR можно сконструировать таким образом, чтобы он содержал трансмембранный домен, который слит с внеклеточным доменом

CAR. Аналогичным образом, он может быть слит со внутриклеточным доменом CAR. В одном варианте осуществления используется трансмембранный домен, который в природе ассоциирован с одним из доменов в CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен может быть выбран или модифицирован посредством аминокислотной замены так, чтобы избежать связывания таких доменов с трансмембранными доменами тех же или других белков поверхностной мембраны с тем, чтобы минимизировать взаимодействия с другими членами рецепторного комплекса. Трансмембранный домен может происходить либо из природного, либо из синтетического источника. Если источник является природным, то домен может происходить из любого мембраносвязанного или трансмембранного белка. Трансмембранные области, используемые в настоящем изобретении, могут происходить из (т. е. содержать) CD28, CD28T, CD8, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцибельного Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена-1 лимфоцитов (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы MHC класса 1, рецепторных белков TNF, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белки SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

[0071] Необязательно, короткие линкеры могут образовывать связи между всеми или некоторыми внеклеточными, трансмембранными и внутриклеточными доменами CAR.

[0072] В одном варианте осуществления трансмембранный домен в CAR по настоящему изобретению представляет собой трансмембранный домен CD8. В одном варианте осуществления трансмембранный домен CD8 содержит трансмембранную часть последовательности нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO:13. В другом варианте осуществления трансмембранный домен CD8 содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует трансмембранную аминокислотную последовательность, содержащуюся в SEQ ID NO:14.

[0073] В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен в CAR по настоящему изобретению представляет собой трансмембранный домен CD28. В одном варианте осуществления трансмембранный домен CD28 содержит последовательность

нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO:5. В одном варианте осуществления трансмембранный домен CD28 содержит последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. В другом варианте осуществления трансмембранный домен CD28 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6

[0074] Внутриклеточный (цитоплазматический) домен. Внутриклеточный (цитоплазматический) домен сконструированных Т-клеток по настоящему изобретению может обеспечивать активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки. Эффекторной функцией Т-клетки может быть, например, цитолитическая активность или хелперная активность, включая секрецию цитокинов.

[0075] Будет понятно, что подходящие внутриклеточные молекулы включают (т. е. содержат) без ограничения CD28, CD28T, CD8, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белок 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцибельный Т-клеточный костимулятор (ICOS), функционально-ассоциированный антиген-1 лимфоцитов (LFA-1, CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептор, молекулу МНС класса 1, рецепторные белки TNF, белок иммуноглобулина, рецептор цитокина, интегрины, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM), активирующие рецепторы NK-клеток, BTLA, рецептор лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганд, который специфически связывается с CD83, или любую их комбинацию.

[0076] В предпочтительном варианте осуществления цитоплазматический домен CAR может быть сконструирован таким образом, чтобы содержать сигнальный домен CD3-дзета отдельно или в комбинации с любым другим требуемым(-ыми) цитоплазматическим(-и) доменом(-ами), применимым(-ыми) в контексте CAR по настоящему изобретению. Например, цитоплазматический домен CAR может содержать часть цепи CD3-дзета и костимулирующую сигнальную область.

[0077] Цитоплазматические сигнальные последовательности в цитоплазматической сигнальной части CAR по настоящему изобретению могут быть связаны друг с другом в случайном или заданном порядке.

[0078] В одном предпочтительном варианте осуществления цитоплазматический домен сконструирован так, чтобы содержать сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный

домен CD28. В другом варианте осуществления цитоплазматический домен сконструирован так, чтобы содержать сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB, где цитоплазматический CD28 содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO:15, и аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:16. В другом варианте осуществления цитоплазматический домен в CAR по настоящему изобретению сконструирован так, чтобы содержать часть CD28 и CD3-дзета, где цитоплазматический CD28 содержит последовательность нуклеиновой кислоты, представленную под SEQ ID NO:7, и аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:8. Последовательность нуклеиновой кислоты CD3-дзета представлена под SEQ ID NO:9, и аминокислотная последовательность представлена под SEQ ID NO:8.

[0079] Следует понимать, что одна предпочтительная ориентация CAR в соответствии с настоящим изобретением предусматривает антигенсвязывающий домен (такой как scFv) в тандеме с костимулирующим доменом и активирующим доменом. Костимулирующий домен может содержать одну или несколько из внеклеточной части, трансмембранной части и внутриклеточной части. Кроме того, следует понимать, что несколько костимулирующих доменов могут использоваться в тандеме.

[0080] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены нуклеиновые кислоты, содержащие промотор, функционально связанный с первым полинуклеотидом, кодирующим антигенсвязывающую молекулу, по меньшей мере одну костимулирующую молекулу и активирующий домен.

[0081] В некоторых вариантах осуществления конструкция нуклеиновой кислоты содержится в вирусном векторе. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор выбран из группы, состоящей из ретровирусных векторов, векторов на основе вируса лейкемии мышей, векторов SFG, аденовирусных векторов, лентивирусных векторов, векторов на основе аденоассоциированного вируса (AAV), векторов на основе вируса герпеса и векторов на основе вируса осповакцины. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержится в плазмиде.

[0082] Настоящее изобретение дополнительно относится к выделенным полинуклеотидам, кодирующим химерные антигенные рецепторы, и векторам, содержащим полинуклеотиды. Для настоящего изобретения может подходить любой вектор, известный из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой ретровирусный вектор (такой как pMSVG1), ДНК-вектор, вектор на основе вируса лейкемии мышей, вектор SFG, плазмиду, РНК-вектор, аденовирусный вектор, бакуловирусный вектор, вектор на основе вируса Эпштейна-Барр, паповавирусный вектор, вектор на основе вируса осповакцины, вектор на основе вируса простого герпеса, вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), лентивирусный вектор (такой как pGAR) или любую их комбинацию. Карта вектора pGAR показана на ФИГУРЕ 6. Последовательность pGAR является следующей:

CTGACGCGCCCTGTAGCGGGCGCATTAAAGCGCGGGCGGGTGTGGTGGTTACGCG
 CAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCT
 TCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTT
 TAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTG
 ATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGG
 AGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACCTGGAACAACACTCAACCCTA
 TCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAA
 AAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTAC
 AATTTGCCATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGC
 CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATTAAGTTG
 GGTAACGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGGCCAGTGAATTGT
 AATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGGATGGCGCGCCAGTAATCAATTACGGGG
 TCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
 CCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTT
 CCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGG
 TAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATT
 GACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGG
 GACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGC
 GGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAA
 GTCTCCACCCCATGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACT
 TTCCAAAATGTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTAC
 GGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGGGTCTCTCTGGTTAGA
 CCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCA
 ATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGT
 AACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCC
 CGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGGAC
 TCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGC
 CAAAAATTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGT
 ATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGG
 GAAAGAAAAATATAAATTAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACG
 ATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGG
 GACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAAT
 ACAGTAGCAACCCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGA
 AGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAA
 GCCGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTG
 AATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAG
 GCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGT
 TCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATGGGCGCAGCGTCAATGACGCTG
 ACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCT
 GAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGC

AGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTG
GGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACCTATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCT
AGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTG
GGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAATCGC
AAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAG
TTTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAAATTATTCATAAT
GATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAA
TAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTTAGACCCACCTCCCAACCCCGAG
GGGACCCGACAGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGA
CAGATCCATTCGATTAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTAACTTTTAAAAGAAA
AGGGGGGATTGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACA
GACATACAACTAAAGAATTACAAAAACAATTACAAAATTCAAAATTTTATCGCG
ATCGCGGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCA
TTTTGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAGTTCAGATCAAGGTTA
GGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCC
TGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCA
GTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAAATGACCCT
GTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGC
TCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAA
GTAGATCTTTGTCGATCCTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGCTGCCAA
GCTTCCGAGCTCTCGAATTAATTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACTAGTCG
AATCGATATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC
TATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA
TTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTT
TATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCT
GACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACT
TTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCTGCCTTGCCCCGT
GCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGTTGGTGTGTCGGGGAAG
CTGACGTCCTTTTCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGT
CCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCT
GCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCC
CTTTGGGCCGCTCCCCGCCTGGTTAATTAAGTACCTTTAAGACCAATGACTTACA
AGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCGA
ATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAG
ACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTC
AATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTG
GTAAGTACAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATG
CCAGACATGATAAGATAACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTG
AAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATA
AGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAG

GGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTGGGCGGCCATCGTCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGT
TAATTGCGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCC
GCTCACAATTCACACAACATACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAGCCTGGGGTG
CCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGT
CGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGC
GGTTTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCG
TTCGGCTGCGGGCAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACA
GAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCA
GGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACG
AGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAA
AGATAACAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTG
CCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATA
GCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTG
TGCACGAACCCCCGTTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTG
AGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAACAGG
ATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAA
CTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTAC
CTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCG
GTGGTTTTTTTTGTTTGAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAA
GATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTAA
GGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTA
AAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTAC
CAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAG
TTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCATCTGGCC
CCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAA
TAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCGCC
TCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAAT
AGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTT
GGTATGGCTTCATTCAGCTCCGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCC
ATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAG
TTGGCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCA
TGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAG
AATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCG
CGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGA
AACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCA
CCCAACTGATCTTCAGCATCTTTACTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACA
GGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATAC
TCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAG
CGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAATAGGGGTTCCGCGCACATT
TCCCCGAAAAGTGCCAC (SEQ ID NO:147)

[0083] Подходящие дополнительные иллюстративные векторы включают, например, pBABE-puro, pBABE-neo largeTcDNA, pBABE-hygro-hTERT, pMCO.1 GFP, MSCV-IRES-GFP, pMSCV PIG (пустая плазида Puro IRES GFP), pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE, MSCV IRES Luciferase, pMIG, MDH1-PGK-GFP_2.0, TtRMPVIR, pMSCV-IRES-mCherry FP, pRetroX GFP T2A Cre, pRXTN, pLncEXP и pLXIN-Luc.

[0084] В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена или получена из периферической крови. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена или получена из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC). В некоторых вариантах осуществления клетка выделена или получена из костного мозга. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена или получена из пуповинной крови. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления клетка трансфицирована или трансдуцирована вектором на основе нуклеиновой кислоты с использованием способа, выбранного из группы, состоящей из электропорации, сонопорации, биолистики (например, Gene Gun), липидной трансфекции, полимерной трансфекции, наночастиц или полиплексов.

[0085] В некоторых вариантах осуществления химерные антигенные рецепторы экспрессируются в сконструированных иммунных клетках, которые содержат нуклеиновые кислоты по настоящей заявке. Эти химерные антигенные рецепторы по настоящей заявке могут в некоторых вариантах осуществления содержать (i) антигенсвязывающую молекулу (такую как scFv), (ii) трансмембранную область и (iii) молекулу или область активации Т-клеток.

АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

[0086] Антигенсвязывающие молекулы находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0087] Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающая молекула" означает любой белок, который связывает определенный целевой антиген. В данной заявке указанный целевой антиген представляет собой белок STEAP1 или его фрагмент. Антигенсвязывающие молекулы включают без ограничения антитела и их связывающие части, такие как иммунологически функциональные фрагменты. Пептитела (т. е. Fc-слитые молекулы, содержащие пептидсвязывающие домены) являются другим примером подходящих антигенсвязывающих молекул.

[0088] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула связывается с антигеном на опухолевой клетке. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула связывается с антигеном на клетке, вовлеченной в гиперпролиферативное заболевание, или с вирусным или бактериальным антигеном. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула связывается с STEAP1. В дополнительных вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула

представляет собой антитело или его фрагмент, включая одну или несколько из его определяющих комплементарность областей (CDR). В дополнительных вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

[0089] Термин "иммунологически функциональный фрагмент" (или "фрагмент") антигенсвязывающей молекулы представляет собой разновидность антигенсвязывающей молекулы, содержащей часть (независимо от того, как эту часть получают или синтезируют) антитела, в которой отсутствуют по меньшей мере некоторые аминокислоты, присутствующие в полноразмерной цепи, но которая все еще способна специфически связываться с антигеном. Такие фрагменты являются биологически активными, так как они связываются с целевым антигеном и могут конкурировать с другими антигенсвязывающими молекулами, включая интактные антитела, за связывание с данным эпитопом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фрагменты являются нейтрализующими фрагментами. В некоторых вариантах осуществления фрагменты могут блокировать или снижать активность STEAP1. В одном аспекте такой фрагмент будет сохранять по меньшей мере одну CDR, присутствующую в полноразмерной легкой или тяжелой цепях, и в некоторых вариантах осуществления будет содержать одну тяжелую цепь и/или легкую цепь или их часть. Эти фрагменты могут быть получены с помощью методик рекомбинантной ДНК или могут быть получены, например, посредством ферментативного или химического расщепления антигенсвязывающих молекул, включая интактные антитела.

[0090] Иммунологически функциональные фрагменты иммуноглобулина включают без ограничения scFv-фрагменты, Fab-фрагменты (Fab', F(ab')₂ и т. п.), одну или несколько CDR, антитело (переменный домен тяжелой цепи на том же полипептиде, что и переменный домен легкой цепи, связанный с помощью короткого пептидного линкера, который является настолько коротким, чтобы не допустить спаривание между двумя доменами в одной цепи), доменные антитела и одноцепочечные антитела. Эти фрагменты могут быть получены из любого источника, представляющего собой млекопитающее, включая без ограничения человека, мышь, крысу, верблюдовых или кролика. Как будет понятно специалисту в данной области, антигенсвязывающая молекула может включать небелковые компоненты.

[0091] Варианты антигенсвязывающих молекул также находятся в пределах объема настоящего изобретения, например, переменные легкие и/или переменные тяжелые цепи, каждая из которых характеризуется по меньшей мере 70-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97%, 97-99% или более чем 99% идентичностью с аминокислотными последовательностями последовательностей, описанных в данном документе. В некоторых случаях такие молекулы содержат по меньшей мере одну тяжелую цепь и одну легкую цепь, тогда как в других случаях варианты формы содержат две идентичные легкие цепи и две идентичные тяжелые цепи (или их субчасти). Специалист в данной области сможет определить подходящие варианты антигенсвязывающих молекул,

изложенных в данном документе, с применением хорошо известных методик. В определенных вариантах осуществления специалист в данной области может идентифицировать подходящие зоны молекулы, которые можно изменять, не нарушая ее активность, за счет нацеливания на области, которые не считаются важными для активности.

[0092] В определенных вариантах осуществления полипептидная структура антигенсвязывающих молекул основана на антителах, включая без ограничения моноклональные антитела, биспецифические антитела, миниантитела, доменные антитела, синтетические антитела (иногда называемые в данном документе "миметиками антител"), химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые антитела (иногда называемые в данном документе "конъюгатами антител") и их фрагменты, соответственно. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула содержит авимеры или состоит из них.

[0093] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, вводят отдельно. В других вариантах осуществления антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, вводят как часть CAR, TCR или другой иммунной клетки. В таких иммунных клетках антигенсвязывающаяся молекула, связывающаяся с STEAP1, может находиться под регуляцией той же промоторной области или отдельного промотора. В некоторых вариантах осуществления гены, кодирующие белковые вещества и/или антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, могут находиться в отдельных векторах.

[0094] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, солюбилизатором, эмульгатором, консервантом и/или вспомогательным веществом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции будут включать более чем одну антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции будут включать более чем одну антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, где антигенсвязывающиеся молекулы, связывающиеся с STEAP1, связывают более чем один эпитоп. В некоторых вариантах осуществления различные антигенсвязывающие молекулы не будут конкурировать друг с другом за связывание с STEAP1.

[0095] В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть выбрана для парентеральной доставки, для ингаляции или для доставки через пищеварительный тракт, как например перорально. Получение таких фармацевтически приемлемых композиций находится в пределах компетенции специалиста в данной области. В определенных вариантах осуществления для поддержания композиции при физиологическом pH или при немного более низком pH, как правило, pH в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 8, используют буферы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда предполагается парентеральное введение,

терапевтическая композиция может находиться в форме апиrogenного парентерально приемлемого водного раствора, содержащего требуемую антигенсвязывающуюся молекулу, связывающуюся с STEAP1, с дополнительными терапевтическими средствами или без них, в фармацевтически приемлемой среде-носителе. В определенных вариантах осуществления среда-носитель для парентеральной инъекции представляет собой стерильную дистиллированную воду, в которой антигенсвязывающаяся молекула, связывающаяся с STEAP1, с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим средством или без него составлена в виде стерильного изотонического раствора, надлежащим образом законсервированного. В определенных вариантах осуществления получение может включать составление требуемой молекулы с полимерными соединениями (такими как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулами или липосомами, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством депо-инъекции. В определенных вариантах осуществления имплантируемые изделия для доставки лекарственных средств могут использоваться для введения требуемой молекулы.

[0096] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула используется в качестве инструмента диагностики или валидации. Антигенсвязывающая молекула может использоваться для анализа количества STEAP1, присутствующего в образце и/или субъекте. В некоторых вариантах осуществления диагностическая антигенсвязывающая молекула не является нейтрализующей. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие молекулы, раскрытые в данном документе, используются или предусмотрены в наборе для анализа и/или способе выявления STEAP1 в тканях или клетках млекопитающих с целью скрининга/диагностики заболевания или нарушения, связанных с изменениями уровней STEAP1. Набор может содержать антигенсвязывающую молекулу, которая связывает STEAP1, вместе со средствами для отображения связывания антигенсвязывающейся молекулы, связывающейся с STEAP1, если она присутствует, и необязательно уровней белка STEAP1.

[0097] Антигенсвязывающие молекулы следует понимать далее с учетом приведенных ниже определений и описаний.

[0098] Область "Fc" содержит два фрагмента тяжелой цепи, содержащие домены CH1 и CH2 антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе двумя или более дисульфидными связями и посредством гидрофобных взаимодействий доменов CH3.

[0099] "Fab-фрагмент" содержит одну легкую цепь и CH1 и переменные области одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи. "Фрагмент Fab'" содержит одну легкую цепь и часть одной тяжелой цепи, которая содержит домен VH и домен CH1, а также область между доменами CH1 и CH2, так что между двумя тяжелыми цепями двух фрагментов Fab' может образовываться межцепочечная дисульфидная связь с образованием молекулы F(ab')₂. "Фрагмент F(ab')₂" содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между доменами CH1 и CH2, так что между двумя тяжелыми

цепями образуется межцепочечная дисульфидная связь. Таким образом, фрагмент F(ab')₂ состоит из двух фрагментов Fab', которые удерживаются вместе посредством дисульфидной связи между двумя тяжелыми цепями.

[0100] "Область F_v" содержит переменные области как из тяжелой, так и из легкой цепей, но не содержит константных областей.

[0101] "Одноцепочечный переменный фрагмент" ("scFv", также именуемый "одноцепочечным антителом") относится к молекулам F_v, в которых переменные области тяжелой и легкой цепей соединены гибким линкером с образованием одной полипептидной цепи, которая образует антигенсвязывающую область. См. заявку согласно РСТ WO88/01649 и патенты США №№ 4946778 и 5260203, описания которых включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме.

[0102] "Бивалентная антигенсвязывающая молекула" содержит два антигенсвязывающих сайта. В некоторых случаях два связывающих сайта характеризуются одинаковой антигенной специфичностью. Бивалентные антигенсвязывающие молекулы могут быть биспецифическими. "Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула" представляет собой молекулу, мишенью которой является более чем один антиген или эпитоп. "Биспецифическая", "с двойной специфичностью" или "бифункциональная" молекула представляет собой соответственно гибридную антигенсвязывающую молекулу или антитело, имеющие два разных антигенсвязывающих сайта. Два связывающих сайта биспецифической антигенсвязывающей молекулы будут связывать два разных эпитопа, которые могут располагаться на одном и том же или разных белках-мишенях.

[0103] Говорят, что антигенсвязывающая молекула "специфически связывает" свой целевой антиген, в случае если константа диссоциации (K_d) составляет ~1 x 10⁻⁷ М. Антигенсвязывающая молекула специфически связывает антиген с "высокой аффинностью", в случае если K_d составляет 1-5×10⁻⁹ М, и с "очень высокой аффинностью", в случае если K_d составляет 1-5×10⁻¹⁰ М. В одном варианте осуществления антигенсвязывающая молекула характеризуется K_d, составляющей 10⁻⁹ М. В одном варианте осуществления скорость диссоциации составляет < 1×10⁻⁵. В других вариантах осуществления антигенсвязывающие молекулы будут связываться с STEAP1 человека с K_d, составляющей от приблизительно 10⁻⁷ М до 10⁻¹³ М, и в еще одном варианте осуществления антигенсвязывающие молекулы будут связываться с K_d, составляющей 1,0-5×10⁻¹⁰.

[0104] Говорят, что антигенсвязывающая молекула является "селективной", когда она связывается с одной мишенью более плотно, чем со второй мишенью.

[0105] Термин "антитело" относится к интактному иммуноглобулину любого изотипа или его фрагменту, который может конкурировать с интактным антителом за специфическое связывание с целевым антигеном, и включает, например, химерные, гуманизированные, полностью человеческие и биспецифические антитела. "Антитело" представляет собой разновидность антигенсвязывающей молекулы, как определено в

данном документе. Интактное антитело обычно будет содержать по меньшей мере две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, однако в некоторых случаях может включать меньше цепей, как например, антитела, встречающиеся в природе у верблюдовых, могут содержать только тяжелые цепи. Антитела могут быть получены исключительно из одного источника или могут быть химерными, т. е. разные части антитела могут быть получены из двух разных антител, как дополнительно описано ниже. Антигенсвязывающие молекулы, антитела или связывающие фрагменты могут быть получены в гибридомах посредством методик рекомбинантной ДНК или посредством ферментативного или химического расщепления интактных антител. Если не указано иное, то термин "антитело" включает, помимо антител, содержащих две полноразмерные тяжелые цепи и две полноразмерные легкие цепи, их производные, варианты, фрагменты и мутеины, примеры которых описаны ниже. Кроме того, если это не исключено в явном виде, антитела включают соответственно моноклональные антитела, биспецифические антитела, миниантитела, доменные антитела, синтетические антитела (иногда называемые в данном документе "миметиками антител"), химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые антитела (иногда называемые в данном документе "конъюгатами антител") и их фрагменты.

[0106] Вариабельные области, как правило, характеризуются одинаковой общей структурой относительно консервативных каркасных областей (FR), соединенных 3 гипервариабельными областями (т. е. "CDR"). CDR из двух цепей каждой пары, как правило, выровнены по каркасным областям, что может обеспечивать связывание со специфическим эпитопом. От N-конца к C-концу вариабельные области как легкой, так и тяжелой цепей, как правило, содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. По согласию, CDR-области в тяжелой цепи, как правило, называются CDR1, CDR2 и CDR3 HC. CDR-области в легкой цепи, как правило, называют CDR1, CDR2 и CDR3 LC. Отнесение аминокислот к каждому домену, как правило, соответствует определениям согласно Kabat (Seqs of Proteins of Immunological Interest (NIH, Bethesda, MD (1987 and 1991)) или Chothia (J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature, 342:878-883 (1989)). Для определения или аппроксимации CDR-областей можно использовать различные способы анализа, включая не только определение согласно Kabat или Chothia, но также определение согласно AbM.

[0107] Термин "легкая цепь" включает полноразмерную легкую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность вариабельной области, достаточную для обеспечения специфичности связывания. Полноразмерная легкая цепь включает домен вариабельной области V_L и домен константной области C_L . Домен вариабельной области легкой цепи находится на аминоконце полипептида. Легкие цепи включают каппа-цепи и лямбда-цепи.

[0108] Термин "тяжелая цепь" включает полноразмерную тяжелую цепь и ее фрагменты, имеющие последовательность вариабельной области, достаточную для обеспечения специфичности связывания. Полноразмерная тяжелая цепь содержит домен

вариабельной области V_H и три домена константной области $CH1$, $CH2$ и $CH3$. Домен V_H находится на аминоконце полипептида, а домены C_H находятся на карбоксильном конце, причем ближе всех к карбоксильному концу полипептида находится $CH3$. Тяжелые цепи могут относиться к любому изоотипу, включая IgG (включая подтипы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgA (включая подтипы IgA1 и IgA2), IgM и IgE.

[0109] Термины "вариабельная область" или "вариабельный домен" относятся к части легкой и/или тяжелой цепей антитела, как правило, содержащей примерно 120-130 аминоконцевых аминокислот в тяжелой цепи и приблизительно 100-110 аминоконцевых аминокислот в легкой цепи. Вариабельная область антитела, как правило, определяет специфичность конкретного антитела в отношении его мишени.

[0110] Вариабельность неравномерно распределена на протяжении вариабельных доменов антител; она сконцентрирована в субдоменах каждого из вариабельных областей тяжелой и легкой цепей. Эти субдомены называются "гипервариабельными областями" или "определяющими комплементарность областями" (CDR). Более консервативные (т. е. не являющиеся гипервариабельными) части вариабельных доменов называются "каркасными" областями (FRM или FR) и обеспечивают каркас для шести CDR в трехмерном пространстве с образованием антигенсвязывающей поверхности. Каждый из встречающихся в природе вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей содержит четыре FRM-области (FR1, FR2, FR3 и FR4), принимающих большей частью β -складчатую конфигурацию, соединенных тремя гипервариабельными областями, которые образуют петли, соединяющие, а в некоторых случаях образующие, часть β -складчатой структуры. Гипервариабельные области в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FRM и с гипервариабельными областями из другой цепи способствуют образованию антигенсвязывающего сайта (см. Kabat et al., loc. cit.).

[0111] Термин "CDR" и его множественное число относятся к определяющей комплементарности области, три из которых придают связывающий характер вариабельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3), а еще три придают связывающий характер вариабельной области тяжелой цепи (CDRH1, CDR-H2 и CDR-H3). CDR содержат большинство остатков, отвечающих за специфические взаимодействия антитела с антигеном, а следовательно способствуют функциональной активности молекулы антитела: они являются основными детерминантами специфичности в отношении антигена.

[0112] Точное определение границ и размеров CDR является предметом различных классификаций и систем нумерации. Соответственно, CDR могут быть указаны согласно Kabat, Chothia, контактной или любой другой системе определения границ, включающей систему нумерации, описанную в данном документе. Несмотря на различающиеся границы, каждая из этих систем имеет определенную степень перекрывания, представляющую так называемые "гипервариабельные области" в вариабельных последовательностях. Следовательно, определения CDR в соответствии с этими

системами могут отличаться по длине и граничным участкам по отношению к прилегающей каркасной области. См. например Kabat (подход, основанный на межвидовой вариабельности последовательностей), Chothia (подход, основанный на кристаллографических исследованиях комплексов антиген-антитело) и/или MacCallum (Kabat et al., loc. cit.; Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 1987, 196: 901-917 и MacCallum et al., *J. Mol. Biol.*, 1996, 262: 732). Еще одним стандартом для характеристики антигенсвязывающего сайта является определение AbM, используемое в программном обеспечении для моделирования антител Oxford Molecular's AbM. См., например, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains в *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). В тех случаях, когда две методики идентификации остатков определяют области как перекрывающиеся, но не идентичные области, их можно комбинировать для определения гибридной CDR. Однако нумерация в соответствии с так называемой системой Kabat является предпочтительной.

[0113] Как правило, CDR образуют петлевую структуру, которая может быть классифицирована как каноническая структура. Термин "каноническая структура" относится к основной конформации цепи, принимаемой антигенсвязывающими петлями (CDR). В результате сравнительных структурных исследований было обнаружено, что пять из шести антигенсвязывающих петель имеют лишь ограниченный набор доступных конформаций. Каждая каноническая структура может характеризоваться спиральными углами полипептидного остова. Следовательно, соответствующие петли между антителами могут характеризоваться высокой степенью подобия трехмерных структур, несмотря на высокую аминокислотную вариабельность в большинстве частей петель (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 1987, 196: 901; Chothia et al., *Nature*, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, *J. Mol. Biol.*, 1996, 263: 800). Кроме того, существует взаимосвязь между структурой, принимаемой петлей, и окружающими ее аминокислотными последовательностями. Конформация определенного канонического класса определяется длиной петли и аминокислотными остатками, находящимися в ключевых положениях внутри петли, а также в консервативном каркасе (т. е. вне петли). Следовательно, распределение в конкретный канонический класс может быть осуществлено на основании присутствия этих ключевых аминокислотных остатков.

[0114] Термин "каноническая структура" может также включать аспекты, относящиеся к линейной последовательности антитела, например перечисленные согласно Kabat (Kabat et al., loc. cit.). Схема (система) нумерации согласно Kabat является широко распространенным стандартом нумерации аминокислотных остатков вариабельного домена антитела последовательным образом и является предпочтительной схемой, используемой в настоящем изобретении, что также упоминается в другом месте данного документа. Для определения канонической структуры антитела также можно использовать дополнительные структурные факторы. Например, те различия, которые не полностью отражены в нумерации согласно Kabat, могут быть описаны системой

нумерации согласно Chothia et al. и/или выявлены другими методиками, например, кристаллографией и двумерным или трехмерным компьютерным моделированием. Соответственно, указанную последовательность антитела можно поместить в канонический класс, что позволяет, среди прочего, проводить идентификацию соответствующих последовательностей каркасных областей (например, на основании требования включить различные канонические структуры в библиотеку). Система нумерации аминокислотных последовательностей антител согласно Kabat и структурные особенности, описанные Chothia et al, loc. cit, а также их значение для интерпретации канонических аспектов структуры антитела, описаны в литературе. Структурные субъединицы и трехмерные конфигурации иммуноглобулинов различных классов хорошо известны из уровня техники. В отношении обзора структуры антитела см. *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow et al., 1988.

[0115] CDR3 легкой цепи, и в частности CDR3 тяжелой цепи, могут составлять наиболее важные детерминанты связывания антигена в пределах переменных областей легкой и тяжелой цепей. В некоторых конструкциях на основе антител CDR3 тяжелой цепи, по-видимому, составляет основную область контакта между антигеном и антителом. Схемы отбора *in vitro*, в которых изменяется только CDR3, можно использовать для изменения свойств связывания антитела или определения того, какие остатки вносят вклад в связывание антигена. Следовательно, CDR3, как правило, является самым большим источником молекулярного разнообразия в пределах связывающего сайта антитела. Например, длина H3 может составлять всего два аминокислотных остатка или более чем 26 аминокислот.

[0116] Термин "нейтрализация" относится соответственно к антигенсвязывающей молекуле, scFv или антителу, которые связываются с лигандом и предотвращают или снижают биологический эффект этого лиганда. Это может осуществляться, например, с помощью непосредственной блокировки сайта связывания на лиганде или с помощью связывания с лигандом и изменения способности лиганда к связыванию посредством не прямых механизмов (таких как структурные или энергетические изменения в лиганде). В некоторых вариантах осуществления термин может также обозначать антигенсвязывающую молекулу, которая препятствует белку, с которым она связана, выполнять биологическую функцию.

[0117] Термины "мишень" или "антиген" относятся к молекуле или части молекулы, способной к связыванию антигенсвязывающей молекулой. В некоторых вариантах осуществления мишень может иметь один или несколько эпитопов.

[0118] Термин "конкурировать", когда он применяется в контексте антигенсвязывающих молекул, которые конкурируют за один и тот же эпитоп, означает конкуренцию между антигенсвязывающими молекулами, как определено с помощью анализа, в котором подвергается тестированию антигенсвязывающая молекула (например, антитело или его иммунологически функциональный фрагмент) предупреждает или ингибирует (например, снижает) специфическое связывание

иллюстративной антигенсвязывающей молекулы с антигеном. Для определения того, конкурирует ли одна антигенсвязывающая молекула с другой, можно использовать многочисленные типы анализов конкурентного связывания, например: твердофазный прямой или непрямой радиоиммунологический анализ (RIA), твердофазный прямой или непрямой иммуноферментный анализ (EIA), конкурентный сэндвич-анализ (Stahli et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); твердофазный прямой EIA с биотином-авидином (Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), твердофазный анализ с использованием прямого мечения, твердофазный сэндвич-анализ с использованием прямого мечения (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); твердофазный RIA с использованием прямого мечения с использованием I-125 в качестве метки (Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); твердофазный прямой EIA с биотином-авидином (Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552) и RIA с использованием прямого мечения (Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82). Термин "эпитоп" включает любую детерминанту, способную связываться антигенсвязывающей молекулой, такой как scFv, антитело или иммунная клетка по настоящему изобретению. Эпитоп представляет собой область антигена, которая связывается антигенсвязывающей молекулой, мишенью которой является этот антиген, и в случае если антиген представляет собой белок - включает в себя специфические аминокислоты, которые непосредственно связываются с антигенсвязывающей молекулой.

[0119] Используемые в данном документе термины "метка" или "меченый" относятся к включению выявляемого маркера, например, путем включения радиоактивно меченой аминокислоты или присоединения к полипептиду фрагментов биотина, которые могут быть выявлены меченым авидином (например, стрептавидином, содержащим флуоресцентный маркер или ферментативную активность, которые могут быть выявлены оптическими или колориметрическими способами). В некоторых вариантах осуществления метка или маркер также могут быть терапевтическими. Из уровня техники известны и могут применяться различные способы мечения полипептидов и гликопротеинов.

[0120] В соответствии с настоящим изобретением в данный документ могут быть включены переключатели типа "включение-выключение" или другие типы методик переключения управления. Эти методики могут включать использование доменов димеризации и необязательных активаторов димеризации таких доменов. Эти методики включают, например, методики, описанные Wu et al., *Science* 2014 350 (6258) с использованием систем димеризации FKBP/Rapalog в определенных клетках, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительная технология димеризации описана, например, в Fegan et al. *Chem. Rev.* 2010, 110, 3315-3336 а также в патентах США №№ 5830462; 5834266; 5869337 и 6165787, содержание которых также в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные пары димеризации могут включать циклоспорин-А/рецептор циклофилина, эстроген/ рецептор эстрогена (необязательно с использованием

тамоксифена), глюкокортикоиды/рецептор глюкокортикоидов, тетрациклин/рецептор тетрациклина, витамин D/рецептор витамина D. Дополнительные примеры технологии димеризации можно найти, например, в WO 2014/127261, WO 2015/090229, US 2014/0286987, US 2015/0266973, US 2016/0046700, патентах США №№ 8486693, US 2014/0171649 и US 2012/0130076, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0121] С использованием адоптивной иммунотерапии нативные Т-клетки могут быть (i) выделены из пациента, (ii) генетически сконструированы так, чтобы экспрессировать химерный антигенный рецептор (CAR), который связывается с по меньшей мере одним опухолевым антигеном, (iii) размножены *ex vivo* до более крупной популяции сконструированных Т-клеток и (iv) повторно введены пациенту. См., например, патенты США №№ 7741465 и 6319494, Eshhar et al. (Cancer Immunol, *supra*); Krause et al. (выше); Finney et al. (выше). После того, как сконструированные Т-клетки повторно вводят пациенту, они опосредуют иммунный ответ против клеток, экспрессирующих опухолевый антиген. См., например, Krause et al., J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619-626). Этот иммунный ответ включает в себя секрецию IL-2 и других цитокинов Т-клетками, клональную экспансию Т-клеток, распознающих опухолевый антиген, и опосредованное Т-клетками специфическое уничтожение клеток, содержащих мишень. См. Nombach et al., Journal of Immun. 167: 6123-6131 (2001).

[0122] Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение представляет способ лечения или предупреждения состояния, связанного с нежелательными и/или повышенными уровнями STEAP1 у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества по меньшей мере одной выделенной антигенсвязывающей молекулы, CAR или TCR, раскрытой в данном документе.

[0123] Представлены способы лечения заболеваний или нарушений, включая рак. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к формированию опосредованного Т-клетками иммунного ответа у субъекта, предусматривающему введение субъекту эффективного количества сконструированных иммунных клеток согласно настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления опосредованный Т-клетками иммунный ответ направлен против клетки- или клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления сконструированная иммунная клетка содержит химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (TCR). В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой опухолевую клетку. В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет способ лечения или предупреждения злокачественного новообразования, при этом указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества по меньшей мере одной выделенной антигенсвязывающей молекулы, описанной в данном документе. В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет способ лечения или

предупреждения злокачественного новообразования, при этом указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества по меньшей мере одной иммунной клетки, где иммунная клетка содержит по меньшей мере один химерный антигенный рецептор, Т-клеточный рецептор и/или выделенную антигенсвязывающую молекулу, как описано в данном документе.

[0124] В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одну антигенсвязывающую молекулу, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительное активное средство.

[0125] Антигенсвязывающие молекулы, CAR, TCR, иммунные клетки и т. п. по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболеваний, связанных с экспрессией STEAP1, включая без ограничения рак предстательной железы, а в одном предпочтительном варианте осуществления метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

[0126] Следует понимать, что целевые дозы для клеток CAR⁺/CAR-T⁺/TCR⁺ могут находиться в диапазоне от 1×10^6 до 2×10^{10} клеток/кг, предпочтительно 2×10^6 клеток/кг, более предпочтительно. Следует понимать, что дозы выше и ниже данного диапазона могут быть подходящими для определенных субъектов, и подходящие уровни доз могут быть определены врачом по необходимости. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением могут быть предусмотрены множественные дозы клеток.

[0127] Также представлены способы уменьшения размера опухоли у субъекта, предусматривающие введение субъекту сконструированной клетки по настоящему изобретению, где клетка содержит химерный антигенный рецептор, Т-клеточный рецептор или Т-клеточный рецептор на основе химерного антигенного рецептора, содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая связывается с антигеном на опухоли. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет солидную опухоль или злокачественное новообразование крови, такое как лимфома или лейкемия. В некоторых вариантах осуществления сконструированная клетка доставляется в ложе опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак находится в костном мозге субъекта.

[0128] В некоторых вариантах осуществления сконструированные клетки представляют собой аутологичные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления сконструированные клетки представляют собой аллогенные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления сконструированные клетки представляют собой гетерологичные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления сконструированные клетки согласно настоящей заявке трансфицируют или трансдуцируют *in vivo*. В других вариантах осуществления сконструированные клетки трансфицируют или трансдуцируют *ex vivo*.

[0129] Способы могут дополнительно предусматривать введение одного или нескольких химиотерапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления

химиотерапевтическое средство представляет собой средство для химиотерапевтической лимфодеплеции (предварительной обработки). Полезные схемы лечения с использованием предварительной обработки, вместе с соответствующими полезными биомаркерами, описаны в предварительных заявках на патенты США 62/262143 и 62/167750, которые включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме. В них описаны, например, способы предварительной обработки пациента, нуждающегося в терапии Т-клетками, предусматривающие введение пациенту определенных полезных доз циклофосфида (от 200 мг/м²/день до 2000 мг/м²/день) и определенных доз флударабина (от 20 мг/м²/день до 900 мг/м²/день). Предпочтительная схема введения доз включает лечение пациента, предусматривающее ежедневное введение пациенту приблизительно 500 мг/м²/день циклофосфида и приблизительно 60 мг/м²/день флударабина в течение трех дней перед введением пациенту терапевтически эффективного количества сконструированных Т-клеток.

[0130] В других вариантах осуществления антигенсвязывающую молекулу, трансдуцированные (или иным образом сконструированные) клетки (такие как CAR или TCR) и химиотерапевтическое средство вводят в количестве, эффективном для лечения заболевания или состояния у субъекта.

[0131] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие раскрытые в данном документе CAR-экспрессирующие иммунные эффекторские клетки, можно вводить в сочетании с любым количеством химиотерапевтических средств. Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и восстановленный триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин,

дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, 5-FU; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоклоротетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK[®]; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL[™], Bristol-Myers Squibb) и доксетаксел (Таксотер[®], Rhone-Poulenc Rorer); хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навельбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокперин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS2000; дифформетиломитин (DMFO); производные ретиноевой кислоты, такие как Targretin[™] (бексаротен), Panretin[™] (алитретиноин); ONТАК[™] (денилейкин-дифтитокс); эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше. В это определение также включены антигормональные средства, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, ароматаза-ингибирующие 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше. При необходимости также вводят комбинации химиотерапевтических средств, включая без ограничения СНОР, т. е. циклофосфамид (Cytosan[®]), доксорубицин (гидроксидоксорубицин), винкристин (Oncovin[®]) и преднизон.

[0132] В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство вводят в одно и то же время или в течение одной недели после введения сконструированной клетки или нуклеиновой кислоты. В других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство вводят в течение от 1 до 4 недель или от 1 недели до 1 месяца, от 1 недели до 2 месяцев, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 1 недели до 9 месяцев или от 1 недели до 12 месяцев после введения сконструированной клетки или нуклеиновой кислоты. В других вариантах осуществления химиотерапевтическое средство вводят за по меньшей мере 1 месяц до введения клетки или нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение двух или более химиотерапевтических средств.

[0133] В сочетании с описанными в данном документе композициями можно использовать различные дополнительные терапевтические средства. Например, потенциально полезные дополнительные терапевтические средства включают ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб (Opdivo[®]), пембролизумаб (Keytruda[®]), пембролизумаб, пидилизумаб и атезолизумаб, а также ингибиторы CTLA-4, такие как ипилимумаб (Yervoy[®]).

[0134] Дополнительные терапевтические средства, подходящие для применения в комбинации с настоящим изобретением, включают без ограничения абиратерона ацетат, апалутамид, бикалутамид, кабазитаксел, касодекс (бикалутамид), дегареликс, доцетаксел, энзалутамид, Erleada[®] (апалутамид), флутамид, гозерелина ацетат, Jevtana[®] (кабазитаксел), лейпролида ацетат, Lupron[®] (лейпролида ацетат), Lupron Depot (лейпролида ацетат), Lupron Depot-Ped (лейпролида ацетат), митоксантрона гидрохлорид, Nilandron[®] (нилутамид), нилутамид, Provenge[®] (сипулейцел-Т), дихлорид радия-223, сипулейцел-Т, таксотер (доцетаксел), Viadur (лейпролида ацетат), Xofigo (дихлорид радия-223), Xtandi (энзалутамид), Zoladex (гозерелина ацетат) или Zytiga (абиратерона ацетат).

[0135] В дополнительных вариантах осуществления композиция, содержащая CAR-содержащую иммунную клетку, может вводиться с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства или лекарственные средства включают без ограничения стероиды и глюкокортикоиды (включая бетаметазон, будесонид, дексаметазон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон), нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), включая аспирин, ибупрофен, напроксен, метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, препараты, подавляющие активность TNF, циклофосфамид и микофенолат. Примеры NSAID включают ибупрофен, напроксен, натрия напроксен, ингибиторы Cox-2 и салилаты. Примеры анальгетиков включают ацетаминофен, оксикодон, трамадол пропороксифена гидрохлорид. Примеры глюкокортикоидов включают кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон или преднизон. Иллюстративные модификаторы биологического ответа включают молекулы, направленные против маркеров клеточной поверхности (например, CD4, CD5 и т. д.), ингибиторы цитокинов, такие как антагонисты TNF (например, этанерцепт (ENBREL[®]), адалимумаб (HUMIRA[®]) и инфликсимаб (REMICADE[®])), ингибиторы хемокинов и ингибиторы молекул адгезии. Модификаторы биологического ответа включают моноклональные антитела, а также рекомбинантные формы молекул. Примеры DMARD включают азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, пеницилламин, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, золото (перорально (ауранофин) и внутримышечно) и миноциклин.

[0136] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе композиции вводят вместе с цитокином. Используемый в данном документе термин "цитокин" относится к белкам, высвобождаемым одной популяцией клеток, которые

действуют на другую клетку как межклеточные медиаторы. Примерами цитокинов являются лимфокины, монокины и традиционные полипептидные гормоны. В число цитокинов входят гормоны роста, такие как гормон роста человека, N-метионильный вариант гормона роста человека и бычий гормон роста; паратиреоидный гормон; тироксин; инсулин; проинсулин; релаксин; прорелаксин; гликопротеиновые гормоны, такие как фолликулостимулирующий гормон (FSH), тиреостимулирующий гормон (TSH) и лютеинизирующий гормон (LH); фактор роста гепатоцитов (HGF); фактор роста фибробластов (FGF); пролактин; плацентарный лактоген; мюллерова ингибирующая субстанция; пептид, ассоциированный с мышинным гонадотропином; ингибин; активин; фактор роста эндотелия сосудов; интегрин; тромбозин (TPO); факторы роста нервов (NGF), такие как NGF-бета; фактор роста тромбоцитов; трансформирующие факторы роста (TGF), такие как TGF-альфа и TGF-бета; инсулиноподобный фактор роста-I и -II; эритропоэтин (EPO); остеоиндуктивные факторы; интерфероны, такие как интерферон-альфа, -бета и -гамма; колониестимулирующие факторы (CSF), такие как макрофагальный-CSF (M-CSF); гранулоцитарный-макрофагальный-CSF (GM-CSF) и гранулоцитарный-CSF (G-CSF); интерлейкины (IL), такие как IL-1, IL-1-альфа, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, фактор некроза опухоли, такой как TNF-альфа или TNF-бета; и другие полипептидные факторы, включая LIF и лиганд kit (KL). Используемый в данном документе термин "цитокин" включает белки из природных источников или из культуры рекомбинантных клеток, а также биологически активные эквиваленты цитокинов с нативной последовательностью.

[0137] В некоторых аспектах настоящее изобретение представляет антигенсвязывающую молекулу, которая связывается с STEAP1 с K_d , составляющей менее чем 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула связывается с K_d , составляющей менее чем 10 пМ. В других вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула связывается с K_d , составляющей менее чем 5 пМ.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

[0138] Для получения полинуклеотидов, полипептидов, векторов, антигенсвязывающих молекул, иммунных клеток, композиций и т. п. в соответствии с настоящим изобретением можно применять различные известные методики.

[0139] Перед манипуляциями *in vitro* или генетической модификацией иммунных клеток, описанных в данном документе, клетки могут быть получены от субъекта. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки предусматривают Т-клетки. Т-клетки могут быть получены из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС), костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань тимуса, ткань из очага инфекции, асцит, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки могут быть получены из дозы крови, собранной у субъекта, с применением любого количества методик, известных специалисту в данной области, например разделение FICOLLTM. Клетки предпочтительно могут быть получены из циркулирующей крови индивида с помощью афереза. Как

правило, продукт афереза содержит лимфоциты, включая Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядерные лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления клетки, собранные с помощью афереза, можно промывать для удаления фракции плазмы и помещать в соответствующий буфер или среду для последующей обработки. Клетки можно промывать с помощью PBS. Следует понимать, что можно использовать стадию промывания, например, с использованием полуавтоматической проточной центрифуги, например, устройства для обработки клеток Cobe™ 2991, Baxter CytoMate™ и т. п. После промывания клетки можно ресуспендировать в различных биосовместимых буферах или другом солевом растворе с буфером или без него. В некоторых вариантах осуществления нежелательные компоненты образца афереза могут быть удалены.

[0140] В некоторых вариантах осуществления Т-клетки выделяют из РВМС путем лизирования эритроцитов и истощения моноцитов, например, с помощью центрифугирования в градиенте PERCOLL™. Конкретная субпопуляция Т-клеток, такая как CD28⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺ и CD45RO⁺ Т-клетки, может быть далее выделена с помощью методов положительной или отрицательной селекции, известных из уровня техники. Например, обогащение популяции Т-клеток с помощью отрицательной селекции может быть достигнуто с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для отрицательно отобранных клеток. Одним из способов для использования в данном документе является сортировка и/или селекция клеток посредством отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которой используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на отрицательно отобранных клетках. Например, для обогащения клеток CD4⁺ путем отрицательной селекции коктейль моноклональных антител, как правило, включает антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8. Проточная цитометрия и сортировка клеток также могут использоваться для выделения представляющих интерес популяций клеток для использования в настоящем изобретении.

[0141] РВМС можно использовать непосредственно для генетической модификации иммунными клетками (такими как CAR или TCR) с применением способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после выделения РВМС далее могут быть выделены Т-лимфоциты, и при этом как цитотоксические, так и хелперные Т-лимфоциты можно отсортировать на субпопуляции не подвергавшихся воздействию, клетки памяти и эффекторные Т-клетки либо до, либо после генетической модификации и/или размножения.

[0142] В некоторых вариантах осуществления CD8⁺ клетки дополнительно сортируют на не подвергавшиеся воздействию, центральные клетки памяти и эффекторные клетки путем идентификации поверхностных клеточных антигенов, которые связаны с каждым из этих типов CD8⁺ клеток. В некоторых вариантах осуществления экспрессия фенотипических маркеров центральных Т-клеток памяти включает CD45RO,

CD62L, CCR7, CD28, CD3 и CD127 и является отрицательной в отношении гранзима В. В некоторых вариантах осуществления центральные Т-клетки памяти представляют собой CD45RO⁺, CD62L⁺, CD8⁺ Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления эффекторные Т-клетки являются отрицательными в отношении CD62L, CCR7, CD28 и CD127 и положительными в отношении гранзима В и перфорина. В некоторых вариантах осуществления CD4⁺ Т-клетки дополнительно сортируют на субпопуляции. Например, CD4⁺ Т-хелперные клетки можно отсортировать на не подвергавшиеся воздействию, центральные клетки памяти и эффекторные клетки путем идентификации клеточных популяций, которые имеют поверхностные клеточные антигены.

[0143] Иммунные клетки, такие как Т-клетки, могут быть генетически модифицированы после выделения с применением известных способов, или иммунные клетки могут быть активированы и размножены (или дифференцированы в случае клеток-предшественников) *in vitro* перед генетической модификацией. В другом варианте осуществления иммунные клетки, такие как Т-клетки, генетически модифицированы с помощью описанных в данном документе химерных антигенных рецепторов (например, трансдуцированы с помощью вирусного вектора, содержащего одну или несколько нуклеотидных последовательностей, кодирующих CAR), а затем активированы и/или размножены *in vitro*. Способы активации и размножения Т-клеток известны из уровня техники и описаны, например, в патенте США № 6905874; патенте США № 6867041; патенте США № 6797514 и РСТ WO2012/079000, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Такие способы обычно включают приведение в контакт РВМС или выделенных Т-клеток со стимулирующим средством и костимулирующим средством, таким как антитела к CD3 и CD28, обычно прикрепленные к грануле или другой поверхности, в культуральной среде с соответствующими цитокинами, такими как IL-2. Антитела к CD3 и CD28, прикрепленные к одной и той же грануле, служат в качестве "суррогатных" антигенпрезентирующих клеток (APC). Одним из примеров является система Dynabeads[®], система активации/стимуляции CD3/CD28 для физиологической активации Т-клеток человека.

[0144] В других вариантах осуществления Т-клетки могут быть активированы и стимулированы для пролиферации с помощью питающих клеток и соответствующих антител и цитокинов с применением способов, таких как те, что описаны в патенте США № 6040177; патенте США № 5827642 и WO2012129514, содержание которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

[0145] Некоторые способы получения конструкций и сконструированных иммунных клеток по настоящему изобретению описаны в РСТ-заявке РСТ/US15/14520, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные способы получения конструкций и клеток можно найти в предварительной заявке на патент США № 62/244036, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

[0146] Следует понимать, что РВМС могут дополнительно включать другие

цитотоксические лимфоциты, такие как НК-клетки или НКТ-клетки. Вектор экспрессии, несущий кодирующую последовательность химерного рецептора, как раскрыто в данном документе, может быть введен в популяцию донорских Т-клеток, НК-клеток или НКТ-клеток человека. Успешно трансдуцированные Т-клетки, несущие вектор экспрессии, могут быть отсортированы с использованием проточной цитометрии для выделения CD3-положительных Т-клеток, а затем размножены для увеличения количества этих CAR-экспрессирующих Т-клеток, в дополнение к активации клеток с помощью антител к CD3 и ИЛ-2 или других способов, известных из уровня техники, как описано в другом месте данного документа. Для криоконсервации Т-клеток, экспрессирующих CAR, для хранения и/или получения для использования у человека используют стандартные процедуры. В одном варианте осуществления трансдукцию, культивирование и/или размножение Т-клеток *in vitro* осуществляют в отсутствие продуктов животного происхождения, за исключением человеческого происхождения, таких как фетальная телячья сыворотка и фетальная бычья сыворотка.

[0147] Для клонирования полинуклеотидов вектор может быть введен в клетку-хозяина (выделенную клетку-хозяина), для обеспечения репликации самого вектора и амплифицирования тем самым копии содержащегося в нем полинуклеотида. Клонирование векторы могут содержать компоненты последовательности, обычно включающие без ограничения точку начала репликации, промоторные последовательности, последовательности инициации транскрипции, энхансерные последовательности и селективируемые маркеры. При необходимости, эти элементы могут быть выбраны специалистом средней квалификации в данной области. Например, точка начала репликации может быть выбрана так, чтобы способствовать автономной репликации вектора в клетке-хозяине.

[0148] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает выделенные клетки-хозяева, содержащие вектор, представленные в данном документе. Клетки-хозяева, содержащие вектор, могут быть полезны для экспрессии или клонирования полинуклеотида, содержащегося в векторе. Подходящие клетки-хозяева могут включать без ограничения прокариотические клетки, клетки грибов, дрожжевые клетки или высшие эукариотические клетки, такие как клетки млекопитающих. Подходящие для данной цели прокариотические клетки включают без ограничения эубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например *Enterobacteriaceae*, такие как *Escherichia*, например, *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, например, *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, например *Serratia marcescans*, и *Shigella*, а также *Bacilli*, такие как *B. subtilis* и *B. licheniformis*, *Pseudomonas*, такие как *P. aeruginosa*, и *Streptomyces*.

[0149] Вектор может быть введен в клетку-хозяина с использованием любых подходящих способов, известных из уровня техники, включая без ограничения доставку, опосредованную DEAE-декстраном, способ осаждения фосфата кальция, доставку, опосредованную катионными липидами, трансфекцию, опосредованную липосомами,

электропорацию, бомбардировку микрочастицами, рецептор-опосредованную доставку генов, доставку, опосредованную полилизинном, гистонном, хитозаном и пептидами. Стандартные способы трансфекции и трансформации клеток для экспрессии представляющего интерес вектора хорошо известны из уровня техники. В дополнительном варианте осуществления смесь различных векторов экспрессии можно использовать для генетической модификации донорской популяции иммунных эффекторных клеток, где каждый вектор кодирует разный CAR, как раскрыто в данном документе. Полученные трансдуцированные иммунные эффекторные клетки образуют смешанную популяцию сконструированных клеток, при этом часть сконструированных клеток экспрессирует более чем один разный CAR.

[0150] В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ хранения генетически сконструированных клеток, экспрессирующих CAR или TCR, мишенью которых является белок STEAP1. Это включает криоконсервацию иммунных клеток с тем, чтобы клетки оставались жизнеспособными при оттаивании. Часть иммунных клеток, экспрессирующих CAR, может быть криоконсервирована посредством способов, известных из уровня техники, чтобы обеспечить постоянный источник таких клеток для будущего лечения пациентов, страдающих злокачественным новообразованием. При необходимости, криоконсервированные трансформированные иммунные клетки можно размораживать, выращивать и размножать для получения большего количества таких клеток.

[0151] Используемый в данном документе термин "криоконсервация" относится к консервации клеток путем охлаждения до отрицательных температур, таких как (как правило) 77 Кельвинов или -196°C (точка кипения жидкого азота). Криозащитные средства часто используются при отрицательных температурах, чтобы предупредить повреждение клеток из-за замораживания при низких температурах или нагревания до комнатной температуры. Криоконсерванты и оптимальная скорость охлаждения могут защитить клетки от повреждения. Криозащитные средства, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, включают без ограничения: диметилсульфоксид (DMSO) (Lovelock & Bishop, *Nature* (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, *Nature* (1961); 190: 1204-1205), глицерин, поливинилпирролидин (Rinfret, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1960); 85: 576) и полиэтиленгликоль (Sloviter & Ravdin, *Nature* (1962); 196: 48). Предпочтительная скорость охлаждения составляет от 1° до $3^{\circ}\text{C}/\text{минута}$.

[0152] Термин "практически чистый" используется для обозначения того, что присутствует высокий уровень данного компонента. Желательно, чтобы компонент являлся преобладающим компонентом, присутствующим в композиции. Предпочтительно, чтобы он присутствовал на уровне более 30%, более 50%, более 75%, более 90% или даже более 95%, причем указанный уровень определяется на основе соотношения сухого веса и сухого веса относительно всей рассматриваемой композиции. При очень высоких уровнях (например, при уровнях более 90%, более 95% или более 99%) компонент можно рассматривать как находящийся в "чистой форме". Биологически

активные вещества по настоящему изобретению (включая полипептиды, молекулы нуклеиновых кислот, антигенсвязывающие молекулы, фрагменты) могут быть представлены в форме, которая практически не содержит одного или нескольких загрязняющих веществ, с которыми в противном случае могло бы быть ассоциировано указанное вещество. Когда композиция практически не содержит данного загрязняющего вещества, - загрязняющее вещество будет присутствовать на низком уровне (например, на уровне менее 10%, менее 5% или менее 1% на основе соотношения сухого веса и сухого веса, указанного выше).

[0153] В некоторых вариантах осуществления клетки составляют, собирая их сначала из культуральной среды, а затем промывая и концентрируя клетки в среде и контейнерной системе, подходящей для введения ("фармацевтически приемлемый" носитель), в эффективном для лечения количестве. Подходящей инфузионной средой может быть любой состав изотонической среды, как правило, физиологический солевой раствор, Normosol™ R (Abbott) или Plasma-Lyte™ A (Baxter), но также можно использовать 5% декстрозу в воде или лактат Рингера. Инфузионная среда может быть дополнена человеческим сывороточным альбумином.

[0154] Требуемое количество клеток для лечения в композиции обычно составляет по меньшей мере 2 клетки (например, по меньшей мере 1 из субпопуляции центральных CD8⁺ Т-клеток памяти и по меньшей мере 1 из субпопуляции CD4⁺ хелперных Т-клеток) или, как правило, не более чем 10² и не более 10⁶ клеток, не более 10⁸ включительно или 10⁹ клеток, и может составлять более чем 10¹⁰ клеток. Количество клеток будет зависеть от требуемого использования, для которого предназначена композиция, и типа клеток, включенных в нее. Плотность требуемых клеток обычно превышает 10⁶ клеток/мл и обычно превышает 10⁷ клеток/мл, обычно 10⁸ клеток/мл или больше. Клинически значимое количество иммунных клеток может быть разделено на несколько инфузий, которые в совокупности равны или превышают 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹, 10¹⁰, 10¹¹ или 10¹² клеток. В некоторых аспектах настоящего изобретения, в частности, поскольку все введенные в организм клетки будут перенаправлены на конкретный целевой антиген (STEAP1), можно вводить меньшее количество клеток в диапазоне 10⁶/кг (от 10⁶ до 10¹¹ на пациента). Лечение CAR можно вводить несколько раз в дозах, лежащих в этих пределах. Клетки могут быть аутологичными, аллогенными или гетерологичными для проходящего терапию пациента.

[0155] Популяции CAR-экспрессирующих клеток по настоящему изобретению можно вводить либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или другими компонентами, такими как IL-2 или другие цитокины или популяции клеток. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать популяцию клеток, экспрессирующих CAR или TCR, таких как Т-клетки, как описано в данном документе, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически или физиологически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Такие композиции могут содержать буферы, такие как нейтральный

забуференный солевой раствор, забуференный фосфатом солевой раствор и т. п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие средства, такие как EDTA или глутатион; вспомогательные вещества (например, гидроксид алюминия) и консерванты. Композиции по настоящему изобретению предпочтительно составляют для внутривенного введения.

[0156] Фармацевтические композиции (растворы, суспензии и т. п.) могут включать одно или несколько из следующего: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический солевой раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства, регулирующие тоничность, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения можно заключать в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с несколькими дозами, выполненные из стекла или пластика. Инъецируемая фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

[0157] Следует понимать, что нежелательные явления можно минимизировать путем трансдукции иммунных клеток (содержащих один или несколько CAR или TCR) геном "самоубийства". Также может быть желательным включить индуцируемый переключатель "включения" или "ускорения" в иммунные клетки. Подходящие методики включают использование индуцибельной каспазы-9 (заявка США 2011/0286980) или тимидинкиназы до, после или одновременно с трансдукцией клеток конструкцией CAR по настоящему изобретению. Дополнительные способы введения генов "самоубийства" и/или переключателей "включения" включают TALENS, цинковые пальцы, RNAi, siRNA, shRNA, антисмысловую технологию и другие способы, известные из уровня техники.

[0158] Следует понимать, что описания в данном документе являются лишь иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение. В данной заявке использование единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное.

[0159] Используемые в данном документе заголовки разделов служат только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описываемый объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в данной заявке, включая без ограничения патенты, заявки на патенты, статьи, книги и трактаты, полностью включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме для любых целей. Используемые в соответствии с настоящим изобретением следующие термины, если не указано иное, должны иметь следующие значения.

[0160] В настоящей заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", не является ограничивающим. Кроме того, такие термины как "элемент" или "компонент" охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более чем одну субъединицу, если конкретно не указано иное.

[0161] Термин "активность STEAP1" включает любой биологический эффект STEAP1. В некоторых вариантах осуществления активность STEAP1 включает способность STEAP1 взаимодействовать или связываться с субстратом или рецептором.

[0162] Термин "полинуклеотид", "нуклеотид" или "нуклеиновая кислота" включает как одонитевые, так и двухнитевые полимеры из нуклеотидов. Нуклеотиды, входящие в состав полинуклеотида, могут представлять собой рибонуклеотиды, или дезоксирибонуклеотиды, или модифицированную форму любого типа нуклеотида. Указанные модификации включают модификации оснований, такие как бромуридиновые и инозиновые производные, модификации рибозы, такие как 2',3'-дидезоксирибоза, и модификации межнуклеотидных связей, такие как фосфоротиоатные, фосфородитиоатные, фосфороселеноатные, фосфородиселеноатные, фосфоанилотиоатные, фосфораниладатные и фосфорамидатные связи.

[0163] Термин "олигонуклеотид" относится к полинуклеотиду, содержащему 200 или меньше нуклеотидов. Олигонуклеотиды могут быть одонитевыми или двухнитевыми, например, для использования в конструировании мутантного гена. Олигонуклеотиды могут представлять собой смысловые или антисмысловые олигонуклеотиды. Олигонуклеотид может содержать метку, включая радиоактивную метку, флуоресцентную метку, гаптен или антигенную метку для использования в анализах выявления. Олигонуклеотиды можно использовать, например, в качестве праймеров для ПЦР, праймеров для клонирования или гибридизационных зондов.

[0164] Термин "регуляторная последовательность" относится к полинуклеотидной последовательности, которая может воздействовать на экспрессию и процессинг кодирующих последовательностей, с которыми она лигирована. Природа таких регуляторных последовательностей может зависеть от организма-хозяина. В конкретных вариантах осуществления регуляторные последовательности для прокариот могут включать промотор, сайт связывания рибосомы и последовательность терминации транскрипции. Например, регуляторные последовательности для эукариот могут включать промоторы, содержащие один или множество сайтов распознавания факторов транскрипции, последовательности энхансеров транскрипции и последовательность терминации транскрипции. "Регуляторные последовательности" могут включать в себя лидерные последовательности (сигнальные пептиды) и/или последовательности партнеров по слиянию.

[0165] Используемый в данном документе термин "функционально связанный" означает, что компоненты, в отношении которых используется данный термин, находятся

во взаимосвязи, которая позволяет им выполнять присущие им функции в подходящих условиях.

[0166] Термин "вектор" означает любую молекулу или структурную единицу (например, нуклеиновую кислоту, плазмиду, бактериофаг или вирус), используемые для переноса белок-кодирующей информации в клетку-хозяина. Термин "вектор экспрессии" или "экспрессионная конструкция" относится к вектору, который подходит для трансформации клетки-хозяина и содержит последовательности нуклеиновой кислоты, которые направляют и/или регулируют (вместе с клеткой-хозяином) экспрессию одной или нескольких гетерологичных кодирующих областей, функционально связанных с ними. Экспрессионная конструкция может включать без ограничения последовательности, которые оказывают влияние на транскрипцию, трансляцию или регулируют их и, при наличии интронов, оказывают влияние на сплайсинг РНК кодирующей области, функционально связанной с ними.

[0167] Термин "клетка-хозяин" относится к клетке, которая была трансформирована или способна трансформироваться последовательностью нуклеиновой кислоты и вследствие этого экспрессирует представляющий интерес ген. Данный термин охватывает потомство родительской клетки вне зависимости от того, идентично ли данное потомство по морфологии или по генетической структуре исходной родительской клетке или нет, при условии, что присутствует представляющий интерес ген.

[0168] Термин "трансформация" относится к изменению генетических характеристик клетки, и при этом клетка была трансформирована, в случае если она была модифицирована с тем, чтобы она содержала новую ДНК или РНК. Например, клетка является трансформированной, когда она генетически модифицирована по сравнению с ее естественным состоянием путем введения нового генетического материала посредством трансфекции, трансдукции или других методик. После трансфекции или трансдукции трансформирующая ДНК может подвергаться рекомбинации с ДНК клетки путем физической интеграции в хромосому клетки, или может временно сохраняться в виде эписомального элемента без репликации, или может реплицироваться независимо в качестве плазмиды. Считается, что клетка является стабильно трансформированной, если трансформирующая ДНК реплицирована при делении клетки.

[0169] Термин "трансфекция" относится к поглощению клеткой чужеродной или экзогенной ДНК. Ряд методик трансфекции хорошо известен из уровня техники и раскрыт в данном документе. См, например, Graham et al., 1973, *Virology* 52:456; Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, выше; Davis et al., 1986, *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier; Chu et al., 1981, *Gene* 13:197.

[0170] Термин "трансдукция" относится к способу, при котором чужеродную ДНК вводят в клетку посредством вирусного вектора. См. Jones et al., (1998). *Genetics: principles and analysis*. Boston: Jones & Bartlett Publ.

[0171] Термины "полипептид" или "белок" относятся к макромолекуле, имеющей аминокислотную последовательность белка, включая делеции, добавления и/или замены

одной или нескольких аминокислот нативной последовательности. Термины "полипептид" и "белок", в частности, охватывают молекулы, связывающие антиген STEAP1, антитела или последовательности, которые содержат делеции, добавления и/или замещения одной или нескольких аминокислот антигенсвязывающего белка. Термин "фрагмент полипептида" относится к полипептиду, который содержит аминоконцевую делецию, карбоксиконцевую делецию и/или внутреннюю делецию по сравнению с полноразмерным нативным белком. Такие фрагменты также могут содержать модифицированные аминокислоты по сравнению с нативным белком. Применимые фрагменты полипептида включают иммунологически функциональные фрагменты антигенсвязывающих молекул. Полезные фрагменты включают без ограничения одну или несколько CDR-областей, переменные домены тяжелой и/или легкой цепей, часть других частей цепи антитела и т. п.

[0172] Термин "выделенный" означает, что вещество (i) не содержит по меньшей мере некоторых других белков, с которыми оно в норме обнаруживалось бы, (ii) фактически не содержит других белков из того же источника, например, полученных от того же вида, (iii) отделено от по меньшей мере приблизительно 50 процентов полинуклеотидов, липидов, углеводов или других материалов, с которым оно ассоциировано в природе, (iv) функционально связано (посредством ковалентного или нековалентного взаимодействия) с полипептидом, с которым оно не ассоциировано в природе, или (v) не встречается в природе.

[0173] "Вариант" полипептида (например, антигенсвязывающая молекула или антитело) содержит аминокислотную последовательность, где в данной аминокислотной последовательности один или несколько аминокислотных остатков вставлены, удалены и/или заменены по сравнению с другой полипептидной последовательностью. Варианты включают слитые белки.

[0174] Термин "идентичность" относится к сходству между последовательностями двух или более полипептидных молекул или двух или более молекул нуклеиновых кислот, как определено путем выравнивания и сравнения последовательностей. "Процент идентичности" означает процент идентичных остатков аминокислот или нуклеотидов у сравниваемых молекул, и его рассчитывают на основании размера наименьшей из сравниваемых молекул. Для этих расчетов гэпы в выравниваниях (если таковые имеются) предпочтительно учтены с помощью конкретной математической модели или компьютерной программы (т. е. "алгоритма").

[0175] Для расчета процента идентичности сравниваемые последовательности, как правило, выравнивают способом, который дает наибольшее совпадение между последовательностями. Одним примером компьютерной программы, которую можно использовать для определения процента идентичности, является пакет программ GCG, который включает GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, Университет штата Висконсин, Мэдисон, Висконсин, США). Компьютерный алгоритм GAP применяют для выравнивания двух полипептидов или полинуклеотидов,

для которых должен быть определен процент идентичности последовательностей. Последовательности выравнивают для получения оптимального совпадения их соответствующих аминокислот или нуклеотидов ("охват совпадения", определяемый алгоритмом). В определенных вариантах осуществления в данном алгоритме также используется стандартная матрица сравнения (см. Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 для матрицы сравнения PAM 250; Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 для матрицы сравнения BLOSUM 62).

[0176] Как используется в данном документе, двадцать стандартных (например, встречающихся в природе) аминокислот и их сокращенные названия соответствуют общепринятой практике. См. Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991)), которая включена в данный документ посредством ссылки для любой цели. Стереизомеры (например, D-аминокислоты) двадцати традиционных аминокислот, неприродные аминокислоты, такие как альфа-, альфа-дизамещенные аминокислоты, N-алкиламинокислоты, молочная кислота и другие нетрадиционные аминокислоты также могут представлять собой подходящие компоненты для полипептидов по настоящему изобретению. Примеры нестандартных аминокислот включают: 4-гидроксипролин, гамма-карбоксиглутамат, эpsilon-N, N,N-триметиллизин, epsilon-N-ацетиллизин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксилизин, сигма-N-метиларгинин и другие подобные аминокислоты и иминокислоты (например, 4-гидроксипролин). В системе обозначений полипептидов, используемой в данном документе, левым направлением является направление в сторону аминоконца, а правым направлением является направление в сторону карбоксильного конца в соответствии со стандартной практикой и правилами.

[0177] Консервативные аминокислотные замены могут охватывать не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, которые, как правило, вводятся посредством химического пептидного синтеза, а не посредством синтеза в биологических системах. Они включают пептидомиметики и другие обращенные или инвертированные формы аминокислотных фрагментов. Встречающиеся в природе остатки можно разделить на классы на основе общих свойств боковой цепи:

- a) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- b) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- c) кислотные: Asp, Glu;
- d) основные: His, Lys, Arg;
- e) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro; а также
- f) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[0178] Например, неконсервативные замены могут включать замену представителя одного из этих классов на представителя другого класса. Такие замены остатков могут вводиться, например, в области человеческого антитела, которые гомологичны антителам, не являющимся человеческими, или в негомологичные области молекулы.

[0179] При внесении изменений в антигенсвязывающую молекулу,

костимулирующие или активирующие домены сконструированной Т-клетки, в соответствии с определенными вариантами осуществления можно учитывать гидропатический индекс аминокислот. Каждой аминокислоте был присвоен индекс гидрофобности на основании характеристик ее гидрофобности и заряда. Они являются следующими: изолейцин (+4,5); валин (+4,2); лейцин (+3,8); фенилаланин (+2,8); цистеин/цистин (+2,5); метионин (+1,9); аланин (+1,8); глицин (-0,4); треонин (-0,7); серин (-0,8); триптофан (-0,9); тирозин (-1,3); пролин (-1,6); гистидин (-3,2); глутамат (-3,5); глутамин (-3,5); аспартат (-3,5); аспарагин (-3,5); лизин (-3,9) и аргинин (-4,5). См. Kyte et al., J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982). Известно, что определенные аминокислоты могут быть заменены на другие аминокислоты, характеризующиеся аналогичным индексом или показателем гидрофобности, и при этом белки сохраняют аналогичную биологическую активность. Также из уровня техники понятно, что замену подобных аминокислот можно эффективно осуществлять на основании гидрофильности, в частности, если созданный таким образом биологически функциональный белок или пептид предполагается использовать в иммунологических вариантах осуществления, как в случае настоящего изобретения. Иллюстративные аминокислотные замены изложены в таблице 2.

Таблица 2

<u>Исходные остатки</u>	<u>Иллюстративные замены</u>	<u>Предпочтительные замены</u>
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu	Норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4-диаминомасляная Кислота, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr

Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe,	Leu
	Ala, норлейцин	

[0180] Термин "производное" относится к молекуле, которая включает в себя химическую модификацию, отличную от вставки, делеции или замены аминокислот (или нуклеиновых кислот). В некоторых вариантах осуществления производные содержат ковалентные модификации, включая без ограничения химическое связывание с полимерами, липидами или другими органическими или неорганическими фрагментами. В некоторых вариантах осуществления химически модифицированная антигенсвязывающая молекула может иметь больший период полужизни в кровотоке, чем антигенсвязывающая молекула, которая не является химически модифицированной. В некоторых вариантах осуществления производная антигенсвязывающая молекула является ковалентно модифицированной с тем, чтобы включать одно или несколько водорастворимых полимерных присоединений, включая без ограничения полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленгликоль или полипропиленгликоль.

[0181] Аналоги пептидов обычно используются в фармацевтической промышленности в качестве непептидных лекарственных средств со свойствами, аналогичными свойствам исходного пептида. Эти типы непептидных соединений называются "пептидными миметиками" или "пептидомиметиками". Fauchere, J., *Adv. Drug Res.*, 15:29 (1986); Veber & Freidinger, *TINS*, p.392 (1985); и Evans et al., *J. Med. Chem.*, 30:1229 (1987), которые включены в данный документ посредством ссылки для любой цели.

[0182] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству молекулы, связывающей антиген STEAP1, которое, как определено, приводит к терапевтическому ответу у млекопитающего. Такие терапевтически эффективные количества могут быть легко установлены специалистом средней квалификации в данной области.

[0183] Термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо и включают субъектов, представляющих собой людей и животных, отличных от человека, а также субъектов с официально диагностированными нарушениями, субъектов без официально признанных нарушений, субъектов, получающих медицинскую помощь, субъектов, подверженных риску развития нарушений, и т. д.

[0184] Термины "лечить" и "лечение" включают разновидности терапевтического лечения, разновидности профилактического лечения и пути применения, при которых снижается риск того, что у субъекта разовьется нарушение или другой фактор риска. Лечение не требует полного излечения нарушения и охватывает варианты осуществления, в которых уменьшают симптомы или лежащие в основе факторы риска. Термин

"предотвратить" не требует 100% устранения возможности явления. Скорее это означает, что вероятность возникновения явления была снижена в присутствии соединения или способа.

[0185] Стандартные методы можно применять для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, а также для культивирования и трансформации тканей (например, электропорация, липофекция). Ферментативные реакции и методы очистки можно осуществлять в соответствии со спецификациями производителя, или как обычно осуществляется в данной области техники, или как описано в данном документе. Вышеуказанные методы и процедуры обычно можно осуществлять в соответствии с обычными способами, хорошо известными из уровня техники, и как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), которая включена в данный документ посредством ссылки для любой цели.

[0186] Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими последовательностями.

[0187] CD28T, ДНК, внеклеточный, трансмембранный, внутриклеточный домены
 CTTGATAATGAAAAGTC

AAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCT
 TGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTA
 CTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCG
 CCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA
 ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID
NO:1)

[0188] CD28T, внеклеточная, трансмембранная, внутриклеточная аминокислоты:

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP FWVLVVVGGV LACYSLLVTV
 AFIFWVRSK RSRLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP RDFAAAYRS (SEQ ID NO:2)

CD28T, ДНК - внеклеточная

[0189]

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTG
 TCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCA (SEQ ID NO:3)

[0190] CD28T, аминокислоты - внеклеточные

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (SEQ ID NO:4)

[0191] CD28, ДНК, трансмембранный домен

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGT
 CACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO:5)

[0192] CD28, аминокислоты, трансмембранный домен:

FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIFWV (SEQ ID NO:6)

[0193] CD28, ДНК, внутриклеточный домен

AGATCCAAAAGAAGCCGCCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC

GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTC
GCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO:7)

[0194] CD28, аминокислоты, внутриклеточный домен

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:8)

[0195] CD3-дзета, ДНК

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGA
ACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGAC
AAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCC
AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAA
ATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGG
GACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCAC
CTAGG (SEQ ID NO:9)

[0196] CD3-дзета, аминокислоты

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRK
NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
LPPR (SEQ ID NO:10)

[0197] CD28, ДНК

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGGTA
CCATCATTCACGTGAAAGGTAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCTCCCCGGGCCATC
AAAGCCC (SEQ ID NO:11)

[0198] CD28, аминокислоты

IEVMYPPPYL DNEKSNGTII HVK GKHLCP S PLFPGPSKP (SEQ ID NO:12)

[0199] CD8, ДНК, внеклеточный и трансмембранный домены

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTT
CTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCAGCTCCTAC
CATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGG
CGCTGTTACATACCAGAGGACTGGATTTGCGCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCT
GGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCA
CAGGAAC (SEQ ID NO:13)

[0200] CD8, аминокислоты, внеклеточный и трансмембранный домены

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA
VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ ID NO:14)

[0201] 4-1BB, ДНК, внутриклеточный домен

CGCTTTTCCGTCGTAAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAAC
AGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGC
TTTCTGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTG (SEQ ID NO:15)

[0202] 4-1BB, аминокислоты, внутриклеточный домен

RFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID
NO:16)

[0203] Клон 2F3, HC, ДНК

CAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGATGATGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGATATCCTGCAAGGCTACTGGCTACACATTCAGTACCTACTGGATAGAGTGGG
TAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTTACCTGGAAGT
GGTAATACTGACTTCAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTCAGTGCAGATAC
ATCCTCCGACACAGCCTACATGCATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGT
CTATTACTGTACAAGATGGGGGTAACGCTACTAGGGGGTACTTCAATGTCTGGGG
CGCAGGGTCCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 87)

[0204] Клон 2F3, HC, аминокислоты, CDR подчеркнуты

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSTYWIEWVRQAPGQRLEWMGEILP
GSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSEDAVYYCTRWGYYGTRGYFNV
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 88)

[0205] Клон 2F3, HC, аминокислоты, CDR1: TYWIE (SEQ ID NO: 89)

[0206] Клон 2F3, HC, аминокислоты, CDR2: EILPGSGNTDFNEKFQG (SEQ ID NO:
90)

[0207] Клон 2F3, HC, аминокислоты, CDR3: WGYYGTRGYFNV (SEQ ID NO: 91)

[0208] Клон 2F3, LC, ДНК

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCAGGGGAGAA
GGTCACCATAACGTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGCACTGGTTCCAGCA
GAAGCCAGGCACTTCTCCCAAACCTCTGGATTTATAGCACCTCCAACCTGGCTTCTGG
AGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAG
CCGAATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAAAGGCGTAGTTTCCC
GTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATTA (SEQ ID NO: 92)

[0209] Клон 2F3, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASG
IPARFSGSGSDYTLTISLSEDFAVYYCQQRRSFPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 93)

[0210] Клон 2F3, LC, CDR1 аминокислоты: RASSSVSYMH (SEQ ID NO: 94)

[0211] Клон 2F3, LC, CDR2 аминокислоты: STSNLAS (SEQ ID NO: 95)

[0212] Клон 2F3, LC, CDR3 аминокислоты: QQRRSFPYT (SEQ ID NO: 96)

[0213] Клон 11C2, HC, ДНК

CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAACTGAAGAAGCCTGGAGAGACAG
TCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGATATACCTTCACAAACTATGGAATGAACTGGG
TGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTACAGTGGATGGGCTGGATGAACACTTATACT
GGAGAGCCAACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACC
TCTGCCAGAACTGTCTCTTTGGACATCAACGACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACA
TATTTCTGTACAAGAGCAGGGGGACAACCTCAGGCCCGGGGCTATGGACTACTGGGG
TCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 97)

[0214] Клон 11C2, HC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

QLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNYGMNWVQQAPGQGLEWMGWMNT
YTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRSEDAVYFCARAGGQLRPGAMDY
WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 98)

[0215] Клон 11С2, НС, аминокислоты, CDR1: NYGMN (SEQ ID NO:99)

[0216] Клон 11С2, НС, аминокислоты, CDR2: WMNTYTGEPTYADKFQG (SEQ ID NO:100)

[0217] Клон 11С2, НС, аминокислоты, CDR3: AGGQLRPGAMDY (SEQ ID NO:101)

[0218] Клон 11С2, LC, ДНК

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAG
GGCCACCATCTCCTGCAAGGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAGTTTTAT
GAACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGTTGCAT
CCAATCTAGAATCTGGGATCCCAGACAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAC
TTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTATTGTCAG
CAAAGTAATGAGGAACCTCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA
(SEQ ID NO: 102)

[0219] Клон 11С2, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0220]

DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSV^{VDYDGDSFMN}WYLQKPGQPPQLLIYVANSLES
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC^{QQSNEEPPT}FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:
103)

[0221] Клон 11С2, LC, аминокислоты, CDR1: KASQSV^{VDYDGDSFMN} (SEQ ID NO:
104)

[0222] Клон 11С2, LC, аминокислоты, CDR2: VANSLES (SEQ ID NO: 105)

[0223] Клон 11С2, ЛНС, аминокислоты, CDR3: QQSNEEPPT (SEQ ID NO: 106)

[0224] Клон 1А1, НС, ДНК

[0225]

CAGATACAACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG
ACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTCACCTTCAAGAACTATGGCATGCACTGGGTCCG
CCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATTTGGTATGATGGAAGTA
ATGAATACTATGGAGACCCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACCTCC
AAGAACATGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGATGACACGGCTGTGTA
TТАCTGTGCGAGGTCGGGAATAGCAGTGGCTGGGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGG
GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 107)

[0226] Клон 1А1, НС, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0227]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV^{SKASGYTFTTYWMH}WVRQAPGQGLEWMGEINPSSG
RTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQ
GTMVTVSS (SEQ ID NO: 108)

[0228] Клон 1А1, НС, аминокислоты, CDR1: TYWMH (SEQ ID NO: 109)

[0229] Клон 1А1, НС, аминокислоты, CDR2: EINPSSGRTNYNEKFKT (SEQ ID NO:
110)

[0230] Клон 1А1, НС, аминокислоты, CDR3: LGPGPQYYAMDY (SEQ ID NO: 111)

[0231] Клон 1А1, LC, ДНК

[0232]

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGACACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAAAGCC
ACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTGGCCTGGTACCAG
CAGAAACCTGGACAGGCTCCCAGTCTCCTCATCTATGTTGCATCCAGAAGGGCCGCT
GGCATCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC
AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGGAAATGTTTTACTGTCAACACTATGGTAGGACA
CCATTCACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGA (SEQ ID NO: 112)

[0233] Клон 1A1, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0234]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVP
SRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGQSYPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:113)

[0235] Клон 1A1, LC, аминокислоты, CDR1: HASQNINWLS (SEQ ID NO: 114)

[0236] Клон 1A1, LC, аминокислоты, CDR2: KASKLHT (SEQ ID NO: 115)

[0237] Клон 1A1, LC, аминокислоты, CDR3: QQGQSYPWT (SEQ ID NO: 116)

[0238] Клон 7A4, HC, ДНК

[0239]

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA
GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATACACTGGGTGCG
ACAGGCCCTGAACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGTGGTG
GCACAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGGCCAGGGACACGTCC
ATCAGCACAGTTTACATGGACCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGAGAATACGCGGTGGTAACTCGGTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC
CCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 117)

[0240] Клон 7A4, HC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0241]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSG
NTGYAQKFOGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGGQ
TTVTVSS (SEQ ID NO: 118)

[0242] Клон 7A4, HC, аминокислоты, CDR1: YDIN (SEQ ID NO: 119)

[0243] Клон 7A4, HC, аминокислоты, CDR2: WMNPNSGNTGYAQKFOG (SEQ ID
NO: 120)

[0244] Клон 7A4, HC, аминокислоты, CDR3: AGYYYYFGMDV (SEQ ID NO: 121)

[0245] Клон 7A4, LC, ДНК

[0246]

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCC
ACCATCAACTGCAAGTCCACCCAGAGTATTTATACACCTCCAACAATAAGAACTTC
TAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGCTCATTTCTGGGCA
TCTATCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGA
TTTCGCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCA
ACAATATTTAGTACTATGTTTCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACG

A (SEQ ID NO: 122)

[0247] Клон 7А4, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0248]

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRSGFGQGTKVELKR (SEQ ID NO: 123)

[0249] Клон 7А4, LC, аминокислоты, CDR1: RAGQSVTSSSFA (SEQ ID NO: 124)

[0250] Клон 7А4, LC, аминокислоты, CDR2: QTSTRAT (SEQ ID NO: 125)

[0251] Клон 7А4, LC, аминокислоты, CDR3: QQYGGSR (SEQ ID NO: 126)

[0252] Клон 7А5, HC, ДНК

[0253]

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTC
CCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGCATACTACTGGACTTG
GATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCCATTACAGTG
GGAGCACCTACTCCAACCCGTCCTCAAGAGTCGAATTACCATATCGTTAGACACGT
CTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGT
ATTACTGTGCGAGACAAGAGGACTACGGTGGTTTGTGTTGACTACTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTTTCCTCA (SEQ ID NO: 127)

[0254] Клон 7А5, HC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0255]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSG
NTGYAQKFOGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRAGYFFFYFGMDVWGQG
TTVTVSS (SEQ ID NO: 128)

[0256] Клон 7А5, HC, аминокислоты, CDR1: SYDIN (SEQ ID NO: 129)

[0257] Клон 7А5, HC, аминокислоты, CDR2: WMNPNSGNTGYAQKFOG (SEQ ID
NO: 130)

[0258] Клон 7А5, HC, аминокислоты, CDR3: AGYFFFYFGMDV (SEQ ID NO: 131)

[0259]

[0260] Клон 7А5, LC, ДНК

[0261]

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAAT
CACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCACCGACTTAGCCTGGTACCAGCA
GATGCCTGGACAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTATGATGCTTCCACCAGGGCCACTGG
TTCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACGCTCACCATCAG
CAGCCTGCAGGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAACATTATAAAACCTGGCC
TCTCACTTTCGGCGGAGGGACTAAGGTGGAGATCAAACGA (SEQ ID NO: 132)

[0262] Клон 7А5, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0263]

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRAFSGQGTKVELKR (SEQ ID NO: 133)

[0264] Клон 7А5, LC, аминокислоты, CDR1: RAGQSVTSSSLA (SEQ ID NO: 134)

[0265] Клон 7A5, LC, аминокислоты, CDR2: QTSTRAT (SEQ ID NO: 135)

[0266] Клон 7A5, LC, аминокислоты, CDR3: QQYGGSSRA (SEQ ID NO: 136)

[0267] Клон 14C11, HC, ДНК

[0268]

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTC
CCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGCATACTACTGGACTTG
GATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCCATTACAGTG
GGAGCACCTACTCCAACCCGTCCTCAAGAGTCGAATTACCATATCGTTAGACACGT
СТААГААССАГТТСТССТГААГСТГААСТСТГТГАСТГСССГССГАСАССГССССТГТ
АТТАСТГТГСГАСААГААГГАСТАСГСТГСТТТГТТТГАСТАСТГСССГСССГССС
АСССТГСТАСССТТТСТСА (SEQ ID NO: 137)

[0269] Клон 14C11, HC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0270]

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSG
GTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLRSDDTAVYYCARGWLQTYFYFDNWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO: 138)

[0271] Клон 14C11, HC, аминокислоты, CDR1: GYMH (SEQ ID NO: 139)

[0272] Клон 14C1, HC, аминокислоты, CDR2: WINPNSGGTNSAQKFQ (SEQ ID NO: 140)

[0273] Клон 14C1, HC, аминокислоты, CDR3: GWLQTYFYFDN (SEQ ID NO: 141)

[0274]

[0275] Клон 14C11, LC, ДНК

[0276]

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAAT
CACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCACCGACTTAGCCTGGTACCAGCA
GATGCCTGGACAGGCTCCCCGGCTCCTCATCTATGATGCTTCCACCAGGGCCACTGG
TTCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACGCTCACCATCAG
CAGCCTGCAGGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAACATTATAAACCTGGCC
TCTCACTTTCGGCGGAGGGACTAAGGTGGAGATCAAACGA (SEQ ID NO: 142)

[0277] Клон 14C11, LC, аминокислоты (CDR подчеркнуты)

[0278]

DIVMTQSPDSLAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 143)

[0279] Клон 14C11, LC, аминокислоты, CDR1: TVLTSSNNKNFLA (SEQ ID NO: 144)

[0280] Клон 14C1, LC, аминокислоты, CDR2: WASTRES (SEQ ID NO: 145)

[0281] Клон 14C1, LC, аминокислоты, CDR3: QHYYTSPLT (SEQ ID NO: 146)

[0282] Конструкция S1-2F3-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGGAT
CGAGTGGGTGAGACAGGCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATCCTGC
CCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCAGGGCAGAGTGACCTTACC
GCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGA
TACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGGGGCTATTTCAA
CGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTG
GCGGTGGTTCTGGCGGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCTGCTACA
CTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTGCAGAGCCAGCAGCAGCGT
GAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAGCCCGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGATCT
ACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCAGCGGTTCTGGCTCCG
GCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATT
ACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACACATTCGGCCAGGGCACCAAAGTGGAG
ATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAA
GGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGT
GTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT
ATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
AGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAA
GCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGA
GGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGG
TGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTG
TATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGT
CTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCAT
GAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGC
ACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCC
AAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGA
AGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGC
GACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTC
CAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGG
GCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTGAG
TGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTG
TGGGCCTTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGAT
GTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTG
TGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAACACAGTATGT
GAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTT
GCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGG
CAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCT

GAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCCCTCCAGAGCA
 GGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACA
 ACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTT
 GGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTA
 A (SEQ ID NO:17)

[0283] Конструкция S1-2F3-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFST
 YWIEWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFADTSSDTAYMELSSLRSE
 DTA VYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT
 LSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSDTY
 TLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP
 LFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTR
 KHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE
 GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPGEMGGKPRRK
 NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA
 LPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAK
 EACPTGLYTHSGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTE
 CVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTV
 CEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTE
 DSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVG
 LVAYIAFKR (SEQ ID NO:18)

[0284] Конструкция S1-2F3-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGA
 GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGGAT
 CGAGTGGGTGAGACAGGCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATCCTG
 CCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCTTCAC
 CGCCGATACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGA ACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGG
 ATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGGGGCTATTTCA
 ACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGT
 GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCTGCTAC
 ACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTGCAGAGCCAGCAGCAGCG
 TGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCGGCCAGGCCCTAGGCTGCTGATCT
 ACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCAGATTAGCGGTTCTGGCTCCG
 GCACCGACTACACCTGACCATCTCCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATT
 ACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACACATTCGGCCAGGGCACCAA ACTGGAG
 ATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAA
 GGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGT

GTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT
 ATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
 ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCT
 AGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCA
 GCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGA
 AGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC
 CAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATG
 GCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
 ACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
 ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
 ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCG
 CCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
 CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTACTCCGGTGAAT
 GTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAG
 ACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACC
 GAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGT
 GTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAAC
 TACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCCAG
 TTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCG
 ACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAA
 CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGG
 GAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTA
 CCAAGAACC GGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGC
 GTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGA
 CAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGC
 CTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:19)

[0285] Конструкция S1-2F3-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFST
YWIEWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSE
DTAVYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT
LLSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSDY
 TLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP
 LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTR
 KHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG
 RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTAT
 KDTYDALHMQUALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLL
 LLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSD
 VVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGS
 GLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAEECEI

PGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLI
PVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:20)

[0286] Конструкция S1-2F3-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGA
GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGGAT
CGAGTGGGTGAGACAGGCCCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATCCTG
CCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCTTAC
CGCCGATAACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGG
ATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGGGGCTATTTCA
ACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGT
GGCGGTGTTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCTGCTAC
ACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGAGCCACACTGAGCTGCAGAGCCAGCAGCAGCG
TGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCGGCCAGGCCCTAGGCTGCTGATCT
ACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCAGCGGTTCTGGCTCCG
GCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATT
ACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACACATTCGGCCAGGGCACCAAAGTGGAG
ATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAA
GGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGT
GTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTT
ATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTAC
ATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTG
CTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTCTGAGGGTGAAGTTTT
CCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAG
CTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGACAAGCGCAGAGGACGGGA
CCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGAGGGTCTCTATAATG
AGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG
CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGA
AGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGT
GGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCC
GGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTC
TCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCC
TCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTTCGCAC
AACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGTACATTCA
GCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTC
AGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATG
GATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCC
GGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTG
TCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTTCGACCCTTGCTTGCCGTGCA

CCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCT
 GAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATC
 AGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGA
 TCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCG
 TGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCG
 TGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID
 NO:21)

[0287] Конструкция S1-2F3-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная
 последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFST
 YWIEWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFADTSSDTAYMELSSLRSE
 DTA VYYCTR WGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT
 LSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSDTY
 TLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP
 LFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPV
 QTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
 DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGYQ
 GLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMD
 GPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLD
 SVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGY YQDETTGRCEACRV
 CEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCE DTERQLRECTRWAD
 AECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRG
 TTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:22)

[0288] Конструкция S1-2F3-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность
 выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGA
 GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGGAT
 CGAGTGGGTGAGACAGGCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATCCTG
 CCCGGCAGCGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCTTAC
 CGCCGATAACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGA**ACTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGG**
ATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGGGGCTATTTCA
 ACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGT
 GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCTGCTAC
 ACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGCCACACTGAGCTGCAGAGCCAGCAGCAGCG
 TGAGCTACATGCACTGGTTCCAGCAAAAGCCCGGCCAGGCCCTAGGCTGCTGATCT
 ACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCAGCGGTTCTGGCTCCG
 GCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATT
 ACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACACATTCGGCCAGGGCACCAA**ACTGGAG**
ATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACTACCCC

GCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGA
 CCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTT
 CGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCT
 GTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCT
 GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAAC
 ACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGT
 TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC
 GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACG
 GGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATA
 ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
 GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTA
 CGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGA
 AGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAA
 TCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCC GCGACTGC
 TTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGG
 GCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCG
 CACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACAT
 TCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCC
 TTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCT
 ATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAA
 GCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAAACACAGTATGTGAGGA
 GTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGT
 GCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGAC
 GCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGG
 ATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACC
 TGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAG
 TCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAG
 CCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ
 ID NO:23)

[0289] Конструкция S1-2F3-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная
 последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFST
 YWIEWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSE
 DTA VYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT
 LSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSDTY
 TLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAP
 TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
 RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQ
 NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
 GMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRS GSGEGRGSLLTCGDV

EENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEG
 VAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA
 YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSQDKQNTVCECPDGTYSDEANHVDPLPCT
 VCEDTERQLRECTRWADAEEIIPGRWITRSTPPEGSdstAPSTQEPEAPPEQDLIASTVA
 GVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:24)

[0290] Конструкция S1-2F3-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGA
 GCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCTCCACCTACTGGAT
 CGAGTGGGTGAGACAGGCCCGGACAGAGGCTGGAATGGATGGGAGAGATCCTG
 CCCGGCAGCGGCAACACCGACTTCAACGAGAAGTTCAGGGCAGAGTGACCTTAC
 CGCCGATAACCAGCAGCGACACCGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGAAGCGAGG
 ATACCGCCGTCTACTACTGCACCAGATGGGGCTACTACGGCACCAGGGGCTATTTCA
 ACGTGTGGGGCCAGGGAACCCTCGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGT
 GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCTGCTAC
 ACTGAGCCTGAGCCCCGGCGAGAGGCCACACTGAGCTGCAGAGCCAGCAGCAGCG
 TGAGCTACATGCACTGGTTCAGCAAAAGCCCCGGCCAGGCCCTAGGCTGCTGATCT
 ACAGCACATCCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGCCAGATTCAGCGGTTCTGGCTCCG
 GCACCGACTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAGCCCGAGGACTTTGCCGTGTATT
 ACTGCCAGCAGAGGAGGAGCTTCCCCTACACATTCGGCCAGGGCACCAAAGTGGAG
 ATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAAGTACCCCC
 GCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGA
 CCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTT
 CGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCT
 GTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCTGTTAAGCG
 GGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAA
 CGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGG
 TGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGG
 CCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTT
 TGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAA
 CCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATT
 CTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGT
 CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCT
 GCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACAT
 GTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGC
 TATGGATGGCCCGGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGC
 TAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTG
 TAACCTTGGCGAGGGCGTGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACC
 ATGCCTGGATTGAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCC

TTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCGAAGCCGATGA
 TGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTG
 AGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGC
 AAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCCGAACCA
 CGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAG
 AGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACC
 CGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGA
 GGCCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGT
 CATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGT
 CTA CTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCTGGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTAA
 GAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:25)

[0291] Конструкция S1-2F3-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFST
 YWIEWVRQAPGQRLEWMGEILPGSGNTDFNEKFQGRVTFTADTSSDTAYMELSSLRSE
 DTA VYYCTRWGYYGTRGYFNVWGQGLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPAT
 LSLSPGERATLSCRASSSVSYMHWFQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPARFSGSGSDTY
 TLTISSLEPEDFAVYYCQRRSFPYTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAP
 TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN
 RFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA
 YQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
 EAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSL
 TCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECKAC
 NLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDA
 VCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
 PCLPCTVCE DTERQLRECTRWADA ECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDL
 IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
 NO:26)

[0292] Конструкция S1-11C2-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCA
 CGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGAGCCAC
 CGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGCATGAACT
 GGGTGCAACAGGCCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATGAACACATAC
 ACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACATTCACACTCGA
 TACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGA ACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCG
 CTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCTGGCGCTATGGACTACT
 GGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGT
 GGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACCCAGACACCTCTCTCCCTGTCC

GTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTAAAGGCCTCCCAGAGCGTGGACTAT
 GACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGCAGAAGCCCCGGACAACCCCCCAGCT
 GCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTGACAGGTTTTCCGGCTC
 CGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAAGCCGAGGACGTGG
 GCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACC
 AAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCAT
 TCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCC
 ATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACC
 GTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGAT
 TACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTAC
 GCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGG
 AGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGAC
 TCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCG
 AACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAG
 AACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA
 CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
 CAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGA
 AATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAG
 GGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
 CCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGG
 GGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATG
 GATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAG
 GAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAAC
 CTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGC
 CTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGT
 ACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCA
 GTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGC
 CTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAA
 CACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCCG
 ACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGT
 ACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAG
 CACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCC
 CTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGG
 GATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACT
 GTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGAT
 GACCTAGGTAA (SEQ ID NO:27)

[0293] Конструкция S1-11C2-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

**MALPVTALLLPLALLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNY
 GMNWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKRFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS**

EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQTPL
 SLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSEFMNWLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVPDRFSGS
 GSGTDFTLKISRVEADVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKG
 KHLCPSPFLPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTF
 RRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC
 RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG
 GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDA
 LHMQUALPPRAKRSRSGSEGRGSLTCDGVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVS
 LGGAKEACPTGLYTHSCECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEP
 CKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQ
 DKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEECEIPGRWITR
 STPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSIL
 AAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:28)

[0294] Конструкция S1-11C2-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGA
 GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGCAT
 GAACTGGGTGCAACAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATGAACA
 CATAACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCAGGGCAGGGTGACATTCACA
 CTCGATACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGA
 CACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCTGGCGCTATGG
 ACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGCAGCTCCGGAGGCGGAGGATCTGGT
 GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACCCAGACACCTCTCTCC
 CTGTCCGTGACCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTAAAGGCCTCCCAGAGCGTG
 GACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGACAACCCCC
 CCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTGACAGGTTTTTC
 CGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGG
 ACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAG
 GGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAAC
 AATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATC
 CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTC
 GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCTGCTCCAT
 AGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
 GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAAGTTTTCCAG
 ATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCA
 ACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT
 GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCT
 GCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
 AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGG

ATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGC
 AGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGG
 GCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGCTTCTCCT
 GCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTA
 CACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGAGGGCGTCGCACAACC
 TTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGA
 TGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTAACGAATGTGTGGGCCTTCAGTC
 CATGTCCGCCCCCTGTGTGCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATA
 TTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCT
 CTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCA
 GACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGCACCCTTGCTTGCCGTGCACCGT
 CTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGT
 GCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGAC
 AGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGC
 TTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGAC
 GCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGT
 CGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:29)

[0295] Конструкция S1-11C2-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNY
 GMNWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFLLDTSARTVYMELSSLRS
 EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQTPL
 SLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSEFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVPDRFSGS
 GSGTDFTLKISRVEADVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKG
 KHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPL
 RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV
 LDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLY
 QGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCDGVEENPGPMGAGATGRAM
 DGPRLLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSCECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCL
 DSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACR
 VCEAGSGLVFCQDKQNTVCEPCPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWA
 DAEECEIPGRWITRSTPPEGSSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTR
 GTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:30)

[0296] Конструкция S1-11C2-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCCGA
 GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGCAT
 GAACTGGGTGCAACAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATGAACA
 CATAACCGGCGAGCCCACCTACGCCGACAAGTTCAGGGCAGGGTGACATTCACA

CTCGATACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGA
 CACCGCTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCTGGCGCTATGG
 ACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGCGGAGGATCTGGT
 GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACCCAGACACCTCTCTCC
 CTGTCCGTGACCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTAAAGGCCTCCCAGAGCGTG
 GACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGACAACCCCC
 CCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTGACAGGTTTTTC
 CGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGG
 ACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAG
 GGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAAC
 AATCATTACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATC
 CAAGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTC
 GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGA
 AAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAG
 GAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAC
 GAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACC
 AACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAG
 CGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAACCCCCAGG
 AGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATA
 GGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGAC
 TCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTA
 GGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGAC
 GTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGG
 CCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGC
 CTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGG
 CGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGG
 ATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCG
 AATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCGAAGCCGATGATGCAGTGT
 GCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGC
 CGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACAC
 AGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGCGACC
 CTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACG
 CGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCAC
 ACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTC
 CAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGA
 TCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGT
 AGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGA
 CCTAGGTAA (SEQ ID NO:31)

[0297] Конструкция S1-11C2-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNY
 GMNWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS
 EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQTPL
 SLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVPDRFSGS
 GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKG
 KHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVSVVKRGRKLLYIFKQ
 PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRRE
 EYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
 DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGAGAT
 GRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTV
 CEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGR
 CEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRE
 CTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSdstapstQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSS
 QPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:32)

[0298] Конструкция S1-11C2-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCGTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCA
 CGCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGAGCCAC
 CGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGCATGAACT
 GGGTGCAACAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATGAACACATAC
 ACCGGCGAGCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACATTCACACTCGA
 TACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCG
 CTGTGTACTTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCTGGCGCTATGGACTACT
 GGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCTCCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGCGGT
 GGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGCTGACCCAGACACCTCTCTCCCTGTCC
 GTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTAAAGGCCTCCAGAGCGTGGACTAT
 GACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGACAACCCCCCAGCT
 GCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTGACAGGTTTTTCCGGCTC
 CGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCCGAGGACGTGG
 GCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAGGGCACC
 AAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACA
 ACTACCCCCGCCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTG
 TCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGG
 CCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGT
 ACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAG
 AAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC
 AAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCA
 GGGTGAAGTTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAA
 CTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCG

CAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAG
 GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG
 CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC
 AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 GCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGT
 GGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCC
 CGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCT
 GTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCG
 AGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATT
 CAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAAT
 GTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCA
 GATGTGCCTATGGATAATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGG
 GTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGT
 ATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTT
 GCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGC
 TGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACC
 TCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAG
 AGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCT
 CACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCA
 TCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTA
 GGTA (SEQ ID NO:33)

[0299] Конструкция S1-11C2-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNY
 GMNWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFLLDTSARTVYMELSSLRS
 EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSDIVLTQTPL
 SLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSEFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVPDRFSGS
 GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPA
 PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT
 LYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA
 PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
 MAEAYSEIGMKGERRRGKGHGDLQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRG
 SLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECC
 KACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEA
 DDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEAN
 HVDPCLPCTVCEATERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPE
 QDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
 NO:34)

[0300] Конструкция S1-11C2-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGGAGATTCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCCGA
GCCACCGTGAAGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACATTCACCAACTACGGCAT
GAACTGGGTGCAACAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCTGGATGAACA
CATAACCGGCGAGCCCACCTACGCCGACAAGTTCCAGGGCAGGGTGACATTCACA
CTCGATACCAGCGCCAGAACCGTGTATATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGA
CACCGCTGTGTAAGTCTGCGCAAGGGCTGGAGGCCAGCTGAGACCTGGCGCTATGG
ACTACTGGGGCCAGGGCACCATGGTACCGTGTGAGCTCCGGAGGCGGAGGATCTGGT
GGCGGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCGTGTGACCCAGACACCTCTCTCC
CTGTCCGTGACCCCCGGACAGCCTGCCTCCATTTCTGTAAAGGCCTCCCAGAGCGTG
GACTATGACGGCGACAGCTTCATGAACTGGTACCTGCAGAAGCCCGGACAACCCCC
CCAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTGACAGGTTTTT
CGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCAGCAGGGTGGAAAGCCGAGG
ACGTGGGCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGAGCCCCCTACCTTCGGACAG
GGCACCAAGCTGGAGATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAA
CCCACAAGTACCCCCGCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAA
CCCCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACT
AGAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCCTTGCCGGGACATGC
GGGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTT
TCCGTCTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATG
AGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGA
GGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGAGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC
AAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATG
GCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
ACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCG
CCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTACTCCGGTGAAT
GTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAG
ACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACC
GAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGT
GTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAAC
TACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAG
TTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCG
ACGAGGCGAACCACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAA
CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGG
GAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTA

CCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGC
GTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGA
CAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGC
CTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:35)

[0301] Конструкция S1-11C2-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPEIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGYTFTNY
GMNWVQQAPGQGLEWMGWMNTYTGEPTYADKFQGRVTFTLDTSARTVYMELSSLRS
EDTAVYFCARAGGQLRPGAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQTPL
SLSVTPGQPASISCKASQSVDYDGDSFMNWYLQKPGQPPQLLIYVASNLESGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSNEEPPTFGQGTKLEIKAAAFVVPVFLPAKPTTTPA
PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVIT
LYCNHRNRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS
RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSG
EGRGSLTCDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHS
GECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAP
CVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFCQDKQNTVCEECPDGTYS
DEANHVDPCLPCTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAP
EAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR
(SEQ ID NO:36)

[0302] Конструкция S2-1A1-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCGGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGATGC
ACTGGGTTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAACCC
TCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCATGACCAG
GGACACCAGCACCAGCACCCTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAGCGAGGACA
CCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCAGTACTATGCCATGGACT
ACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGCAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
GGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCT
GTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTACCATTACCTGCCACGCCAGCCAGAACATCA
ACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC
TACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGTTCTGGCTC
CGGCACCGACTTACCCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGACTTCGCTACCTA
CTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGACCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGG
AAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTG
AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGG
GTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTT

TTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
 ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA
 CCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAA
 AAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAA
 GAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACCTGAG
 GGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
 TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGC
 AGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGG
 GTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
 ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCA
 GCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGG
 CCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTG
 GAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCC
 GCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTG
 TCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGA
 GGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTC
 AGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATG
 TGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAG
 ATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGG
 TGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTAT
 GTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGC
 TTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTG
 GGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTC
 CTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAG
 CAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCA
 CAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATC
 TTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGG
 TAA (SEQ ID NO:37)

[0303] Конструкция S2-1A1-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTT
YWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRRTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
LCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRR
PGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR
PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPENGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDAL
HMQUALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSL

GGAKEACTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPC
 KPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQD
 KQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRS
 TPPEGS DSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILA
 AVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:38)

[0304] Конструкция S2-1A1-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGAG
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGATGC
 ACTGGGTTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAACCCC
 TCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCATGACCAG
 GGACACCAGCACCAGCACC GTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAGCGAGGACA
 CCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTATGCCATGGACT
 ACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
 GGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCT
 GTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCAACATTACCTGCCACGCCAGCCAGAACATCA
 ACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC
 TACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGTTCTGGCTC
 CGGCACCGACTTACCCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAAGACTTCGCTACCTA
 C TACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGACCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGG
 AAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACCGTG
 AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGG
 GTGTTGGTTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTT
 TTATAATCTTCTGGGT TAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
 ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA
 CCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCA
 CCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG
 GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCA
 AACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAA
 GATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA
 GGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGC
 TCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGCCAGCGGGGAGGGCC
 GGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCC
 GGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGC
 GTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGT
 GAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTTCGCACAACCTTGTGGTGCTAAC
 CAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATT CAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCC
 ACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCCTTCAGTCCATGTCCGCCCC
 TGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGA

AACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTT
 CAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACA
 GCGACGAGGGCGAACCCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACC
 GAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCC
 TGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGA
 GTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCT
 GGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAAC
 CGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGT
 AGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:39)

[0305] Конструкция S2-1A1-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT
 YWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
 EDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP
 SSSLASVGDRTITCHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSGSGS
 GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPWTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
 LCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRR
 PGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLV
 KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDGLYQG
 LSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDG
 PRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDS
 VTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVC
 EAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADA
 ECEEIPGRWITRSTPPEGSdstapstQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGT
 TDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:40)

[0306] Конструкция S2-1A1-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGATGC
 ACTGGGTTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAACCCC
 TCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCATGACCAG
 GGACACCAGCACCAGCACCCTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAGCGAGGACA
 CCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTATGCCATGGACT
 ACTGGGGCCAAGGCACCATGGTACCCTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
 GGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCT
 GTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTACCATTACCTGCCACGCCAGCCAGAACATCA
 ACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC
 TACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGTTCTGGCTC
 CGGCACCGACTTACCCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGACTTCGCTACCTA

CTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGACCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGG
 AAATCAAGGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGCTG
 AAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGG
 GTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTT
 TTATAATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGT
 ACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGC
 TGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGTGAAGTT
 TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG
 AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGG
 GACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAA
 TGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
 AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC
 GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAA
 GTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAAT
 CCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCT
 TCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGG
 CCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGC
 ACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATT
 CAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCT
 TCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTA
 TGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAG
 CCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAG
 TGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTG
 CACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACG
 CTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGA
 TCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCT
 GATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCACT
 CGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGC
 CGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ
 ID NO:41)

[0307] Конструкция S2-1A1-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT
YWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRRTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
EDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSGSGS
GTDFLTLISSLQPEDFATYYCQQGQSYPTFGQGTKLEIKAAALDNEKSNGTIIHVKGKH
LCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKLLYIFKQPF
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE
YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH

GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCDGVEENPGPMGAGATG
RAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCE
PCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGYYQDETTGRCE
ACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCE DTERQLRECT
RWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQP
VVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:42)

[0308] Конструкция S2-1A1-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGAG
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGATGC
ACTGGGTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAACCCC
TCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCATGACCAG
GGACACCAGCACCAGCACCGTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAGCGAGGACA
CCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTATGCCATGGACT
ACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGCAGCGTGGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
GGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCT
GTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATTACCTGCCACGCCAGCCAGAACATCA
ACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC
TACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGTTCTGGCTC
CGGCACCGACTTACCCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGAACTTCGCTACCTA
CTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGACCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGG
AAATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACCTACCC
CCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGA
GACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGAC
TTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTG
CTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGC
CTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAA
CACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG
TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC
GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACG
GGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTA
CGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGA
AGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAA
TCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCCGCGACTGC
TTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGG
GCCTTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTGC
CACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACAT

TCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCC
 TTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCTGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCT
 ATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAA
 GCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGA
 GTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCCACGTCGACCCTTGCTTGCCGT
 GCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGAC
 GCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGG
 ATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACC
 TGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAG
 TCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAG
 CCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ
 ID NO:43)

[0309] Конструкция S2-1A1-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT
 YWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRRTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
 EDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP
 SSLSASVGDRVTITCHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSGSGS
 GTDFLTLISSLQPEDFATYYCQQGQSYPWTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPR
 PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
 CNHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA
 YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMA
 EAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLL
 TCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECKAC
 NLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDA
 VCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
 PCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDL
 IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
 NO:44)

[0310] Конструкция S2-1A1-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGAG
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTACCACCTACTGGATGC
 ACTGGGTTCAGACAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAAATCAACCCC
 TCCTCCGGCAGGACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGACCAGGGTGACCATGACCAG
 GGACACCAGCACCAGCACCCTGTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGAGCGAGGACA
 CCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGGGACCCGGCCCCCAGTACTATGCCATGGACT
 ACTGGGGCCAAGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGCGGAGGCGGAGGATCTGGTGGC
 GGTGGTTCTGGCGGCGGAGGCTCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCT

GTCCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTCACCATTACCTGCCACGCCAGCCAGAACATCA
 ACGTGTGGCTGAGCTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC
 TACAAGGCCAGCAAGCTGCACACCGGCGTGCCAGCAGGTTTAGCGGTTCTGGCTC
 CGGCACCGACTTCACCCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAAGACTTCGCTACCTA
 CTACTGCCAGCAGGGACAAAGCTACCCCTGGACCTTCGGCCAGGGAACCAAGCTGG
 AAATCAAGGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACCCACAACCTACCC
 CCGCCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGA
 GACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGAC
 TTCGCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTG
 CTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGC
 GGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA
 ACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGG
 GTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG
 GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
 TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA
 ACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTAT
 TCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCAGCAGGTTTGT
 ACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC
 CTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGCCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTAC
 ATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGG
 GCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGC
 GCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCC
 TGTAACCTTGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAA
 CCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAG
 CTTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGAT
 GATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTG
 TGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAA
 GCAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAAC
 CACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGA
 GAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCAC
 CCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGG
 AGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACA
 GTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCT
 GTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTT
 AAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:45)

[0311] Конструкция S2-1A1-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

**MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTT
 YWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPSSGRNTNYNEKFKTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS
 EDTAVYYCAKLGPGPQYYAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP**

SSLSASVGDRVTTCHASQNINWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASKLHTGVPSRFSGSGS
 GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGQSYPWTFGQGTKLEIKAAAFVPVFLPAKPTTTPAPR
 PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY
 CNHRNRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS
 ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK
 DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEG
 RGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGE
 CCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCV
 EADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFCQDKQNTVCECPDGTYSDE
 ANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEA
 PPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR
 (SEQ ID NO:46)

[0312] Конструкция S2-7A4-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная
последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
 ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
 AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
 GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGTATGGACGTCT
 GGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGT
 GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
 TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTACCAGC
 AGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
 CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
 CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCA
 AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAG
 GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
 TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
 AATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
 GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
 GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAG
 CTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAG
 GACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGT
 GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT
 ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGA
 GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCT
 TCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG

AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
 CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCA
 AGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAA
 GAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCG
 ACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCC
 AACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGG
 CGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCACT
 GACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGT
 GGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATG
 TGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGT
 GTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCACTTGCCAGGATAAGCAAACACAGTATGT
 GAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTT
 GCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGG
 CAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCT
 GAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCAGGAGGCCCTCCAGAGCA
 GGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACA
 ACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTT
 GGCAGCCGTGGTCTGTTGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTA
 A (SEQ ID NO:47)

[0313] Конструкция S2-7A4-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRSGGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIHVKGKHL
 CPSPLFPGSPKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRP
 GPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
 EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPGEMGGK
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALH
 MQALPPRAKRSRSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVS LG
 GAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCK
 PCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDK
 QNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRST
 PPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAA
 VVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:48)

[0314] Конструкция S2-7A4-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG

CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGT
GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
AGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCA
AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAG
GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
AATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC
AAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATG
GCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
ACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCG
CCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAAT
GTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAG
ACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACC
GAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGT
GTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAAC
TACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAG
TTGCCAGGATAAGCAAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCG
ACGAGGCGAACCACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAA
CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGG
GAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTA
CCCAAGAACC GGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGC
GTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGA
CAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGC
CTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:49)

[0315] Конструкция S2-7A4-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSTFS
YDINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGNTGYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGY YYYF GMDVWGQGT TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSR SFGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
CPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGV LACYSLLVTVAFIIFWVRSKR S RLLHSDYMNMTPRRP
GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLS
TATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGR
LLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTF
SDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGY YQDETTGRCEACRVCEA
GSGLVFSCQDKQNTVCEEC PDGTYSDEANHVDPCLPCTV CEDTERQLRECTRWADAEC
EEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTD
NLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:50)

[0316] Конструкция S2-7A4-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCG CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTACCAGTTATGATATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGA ACTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGT TACTACTACTTCCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTT CAGGCGGAGGT
GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGA AATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
TTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
AGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAACTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT
CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA ACTCA
AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATT CACGTGAAG
GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
AATCTTCTGGGTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACAT
TTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCT
CCTGCCGCTTTCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTCC
AGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC

CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA
 GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC
 GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA
 GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTG
 GCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCG
 GGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCT
 CCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCT
 CTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACA
 ACCTTGTGGTGCTAACCCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAG
 CGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCA
 GTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGG
 ATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCG
 GCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTG
 CAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACC
 GTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGA
 GTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAG
 ACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACC GGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATC
 GCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTG
 ACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTG
 GTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID
 NO:51)

[0317] Конструкция S2-7A4-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRSGFGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 CPSPLFPGPSKPFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVSVVVKRGRKLLYIFKQPFM
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHG
 LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGR
 AMDGPRLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEP
 CLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA YGYYQDETTGRCEA
 CRVCEAGSLVFSQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTR
 WADAECEEIPGRWITRSTPPEGS DSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPV
 VTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:52)

[0318] Конструкция S2-7A4-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC

CGCACGCCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTTTCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGT
GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
AGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCA
AACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCC GCGAAACCCACA ACTACCCCG
CCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGAC
CTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC
GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTG
TCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTG
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACA
CTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT
TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG
AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGG
GACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAA
TGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC
GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAA
GTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAAT
CCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCT
TCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGG
CCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGAGGGCGTCCG
ACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATT
CAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCT
TCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTA
TGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAG
CCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAACACAGTATGTGAGGAG
TGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTG
CACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACG
CTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGA
TCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCT
GATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCACT

CGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGC
CGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ
ID NO:53)

[0319] Конструкция S2-7A4-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная
последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
YDINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRFSGQGTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPP
TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
NHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY
QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLT
CGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECKAC
NLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDA
VCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCECPDGTYSDEANHVD
PCLPCTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDA
IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
NO:54)

[0320] Конструкция S2-7A4-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность
выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGT
GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
AGCTCCTTTGCTTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGTCGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCA
AACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCAGGAAACCCACAACCTACCCCG
CCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGAC
CTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC
GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTG

TCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGG
 GGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAAC
 GACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGT
 GCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC
 CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
 GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTC
 TGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTAC
 CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG
 CCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATG
 TGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCT
 ATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCT
 AAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGT
 AACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACC
 ATGCCTGGATTCAAGTACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCC
 TTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGA
 TGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACGGGGCGGTGTG
 AGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGC
 AAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGGCGAACCA
 CGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAG
 AGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACC
 CGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGA
 GGCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGT
 CATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGT
 CTAAGTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAA
 GAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:55)

[0321] Конструкция S2-7A4-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSFAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRFSGQGTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPP
 TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
 NHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGR
 GSLTTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGEC
 CKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVE
 ADDAVCRCA YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFCQDKQNTVCEECPDGTYSDEA

NHVDPCLPCTVCEdTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSdSTAPSTQEPEAP
PEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ
ID NO:56)

[0322] Конструкция S2-7A5-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная
последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTTTCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCCGGCGGTTACAGGCGGAGGT
GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
AGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCA
AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAG
GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
AATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAG
CTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAG
GACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGT
GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT
ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTC
TCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG
AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCA
AGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAA
GAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCG
ACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCC
AACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGG
CGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAAGT
GACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGT
GGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATG

TGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGT
 GTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGT
 GAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCCACGTCGACCCTTGCTT
 GCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGG
 CAGACGCTGAGTGCAGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCT
 GAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCA
 GGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACA
 ACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTT
 GGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTA
 A (SEQ ID NO:57)

[0323] Конструкция S2-7A5-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGY~~YYY~~FGMDVWGQGT~~TVT~~VSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSR~~AF~~GQTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 CPSPLFPGPSKPFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT~~PRRP~~
 GPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP
 EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP~~EMGGK~~
 PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK~~GHD~~GLYQGLSTATKDTYDALH
 MQALPPRAKRS~~GS~~GEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLG
 GAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCK
 PCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCA~~Y~~GY~~Y~~QDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDK
 QNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCE~~DER~~QLRECTRWADAEC~~E~~IPGRWITRST
 PPEGS~~D~~STAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAA
 VVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:58)

[0324] Конструкция S2-7A5-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA~~ACT~~GCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
 ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
 AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
 GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGA~~ACT~~GAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGT~~ACTACTACTACT~~TCGGTATGGACGTCT
 GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGGGTT~~CAGGCGGAGGT~~
 GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCAGGCACCCTGTCT
 TTGTCTCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTACCAGC
 AGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
 CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCA
 AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAG
 GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
 TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
 AATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATAT
 GACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
 GAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
 CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
 GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC
 AAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATG
 GCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
 ACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
 ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
 ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCG
 CCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
 CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAAT
 GTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAG
 ACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACC
 GAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGT
 GTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAAC
 TACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAG
 TTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCG
 ACGAGGCGAACCCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAA
 CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGG
 GAGATGGATACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTA
 CCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGC
 GTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGA
 CAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGC
 CTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:59)

[0325] Конструкция S2-7A5-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQQKFKGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRAFGQGTKVELKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRP
 GPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK

RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGHDGLYQGLS
 TATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPR
 LLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTF
 SDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEA
 GSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEC
 EEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTD
 NLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:60)

[0326] Конструкция S2-7A5-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
 ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
 AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
 GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTTACTACTACTTTCGGTATGGACGTCT
 GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTACAGGCGGAGGT
 GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
 TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
 AGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
 CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
 CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCA
 AACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTACGTGAAG
 GGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCTGGGTGT
 TGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCACCGTGGCTTTTAT
 AATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACAT
 TTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCT
 CCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGGGGTGAAGTTTTC
 AGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
 CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGAC
 CCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA
 GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGC
 GGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAA
 GGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTG
 GCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCG
 GGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCT
 CCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCT
 CTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACA
 ACCTTGTGGTGCTAACCCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTTCAGTGACATTCAG

CGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCA
 GTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGG
 ATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCG
 GCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTG
 CAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACC
 GTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGA
 GTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAG
 ACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATC
 GCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTG
 ACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTG
 GTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID
 NO:61)

[0327] Конструкция S2-7A5-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRAGFQGTVELKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHL
 CPSPLFPGPSKPFVWLVVVGGLVACYSLLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKLLYIFKQPFM
 RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
 DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHG
 LYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGR
 AMDGPRLLLLLLLLGVSLLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEP
 CLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAVGYQQDETTGRCEA
 CRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCECTERQLRECTR
 WADAECEEIPGRWITRSTPPEGSSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPV
 VTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:62)

[0328] Конструкция S2-7A5-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
 ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
 AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
 GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGTATGGACGTCT
 GGGGCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGT
 GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAATTTGTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
 TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC

AGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
 CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
 CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAACCTCA
 AACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCGCGAAACCCACAACCTACCCCCG
 CCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGAC
 CTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC
 GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTG
 TCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTG
 CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACA
 CTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTT
 TTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACG
 AGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGG
 GACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCAAGGAGGGTCTCTATAA
 TGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
 AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC
 GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAA
 GTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAAT
 CCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCT
 TCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGG
 CCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGAGGGCGTCCG
 ACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATT
 CAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCT
 TCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTA
 TGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAG
 CCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAG
 TGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTTCGACCCTTGCTTGCCGTG
 CACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACG
 CTGAGTGCAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGA
 TCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCT
 GATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCACT
 CGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGC
 CGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ
 ID NO:63)

[0329] Конструкция S2-7A5-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYYFGMDVWGQGTFTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT

DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSRAFGQGTKVELKRAAAFVPVFLPAKPTTTPAPRPP
 TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
 NHRNRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY
 QQQQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
 AYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLT
 CGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCAC
 NLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDA
 VCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVD
 PCLPCTVCEDETERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSdstapstQEPEAPPEQDL
 IASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
 NO:64)

[0330] Конструкция S2-7A5-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность
 выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAGCTTCACCAGTTATGATATCA
 ACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGTGGATGAACCCG
 AACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACCAG
 GGACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAAGTGCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACA
 CGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGCCGGTACTACTACTACTTCGGTATGGACGTCT
 GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTACGGCGGAGGT
 GGCTCTGGCGGTGGCGGAAGTGAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCT
 TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCGGTCAGAGTGTTACCAGC
 AGCTCCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT
 CAGACATCCACCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG
 GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTA
 CTGTCAGCAGTATGGTGGCTCACGGGCGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAGTCA
 AACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCC GCGAAACCCACAAGTACCCCG
 CCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACCCCTGTCTCTGAGAC
 CTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTAGAGGCCTGGACTTC
 GCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCGGGGTACTGCTGCTG
 TCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGG
 GGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAAC
 GACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGGGT
 GCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGC
 CAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
 GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
 CCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTC
 TGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTAC
 CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG

CCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATG
 TGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCT
 ATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCT
 AAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGT
 AACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCCAGACAGTCTGTGAACC
 ATGCCTGGATTCAAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCC
 TTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGA
 TGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTG
 AGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTCAGTTGCCAGGATAAGC
 AAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCA
 CGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAG
 AGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACC
 CGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGA
 GGCCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGT
 CATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGT
 CTAAGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTAA
 GAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:65)

[0331] Конструкция S2-7A5-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS
 YDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRS
 EDTAVYYCGRAGYYYYFGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGT
 LSLSPGERATLSCRAGQSVTSSSLAWYQQKPGQAPRLLIYQTSTRATGIPDRFSGSGSGT
 DFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSRAGQGTKVELKRAAAFVPLPAKPTTTPAPRPP
 TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
 NHRNRFVSVKRRGKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA
 DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKD
 KMAEAYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGR
 GSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGEC
 CKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVE
 ADDAVCRCA YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSLVFSQDKQNTVCEECPDGTYSDEA
 NHVDPCLPCTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVE
 PEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ
 ID NO:66)

[0332] Конструкция S2-14C1-CD28T-CD28-41BB, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGC
 ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCT

AATAGTGGTGGCACAAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAG
GGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACA
CGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTTGACAACTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGC
TCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG
TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCCAGACTGTTTTGACCAGC
TCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAACTAGGACAGCCTCCTAA
GCTGCTCATTTCCTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGG
CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT
GGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAGTCCACTCACTTTCGGCGGCGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAAACAA
TCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTGTTCCCTGGTCCATCCA
AGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGT
CACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAG
CGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC
CTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCCGCTTTTCCGTCGTAAAGC
GGGGGAGAAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAA
ACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGCGG
GTGCGAACTGAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG
GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA
ACCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTAT
TCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGTTTTGT
ACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCC
CTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTAC
ATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGG
GCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGC
GCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCC
TGTAACCTTGGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAA
CCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAG
CCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGAT
GATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTG
TGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAA
GCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAAC
CACGTGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGA
GAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCAC
CCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGG
AGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACA
GTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCTT
GTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTT

AAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:67)

[0333] Конструкция S2-14C1-CD28T-CD28-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG
YMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLR
SDDTAVYYCARGWLQTYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDS
LAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVPDRFS
GSSGTDFLTISLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGG**TKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHV**
KGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLHSDYMNM
TPRRPG**TRKHYPYAPPRDFAAYRSRFSVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC**
SCRFPEEEEGG**CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPE**
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK**GHDGLYQGLSTATKDT**
YDALHMQALPPRAKRSSGSEGRG**SLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLL**
GVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVSA
TEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCR**CA**YGY**YQDET**TGR**CEACRVCEAGSGLVFS**
CQDKQNTVCEEPDG**TYSDEANHVDPCLPCTV**CEDTERQL**RECTRWADAECEEIPGRW**
ITRSTPPEGSD**STAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVT**VMGSSQP**VVTRGTTDNLIPVYC**
SILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:68)

[0334] Конструкция S2-14C1-CD28T-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTA**ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGCCGCA**
CGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTG
GGTGCGACAGGCC**CTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAATA**
GTGGTGGCACAAACTCTGCACAGAA**GTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGAC**
ACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACACGGC
CGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTTGACAACTGGGGCCA
GGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGGCGGCGG**TTCAGGCGGAGGTGGCTCTG**
GCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTC
TGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCCAGACTGTTTTGACCAGCTCCA
ACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAA**ACTAGGACAGCCTCCTAAGCTG**
CTCATTTCTGGGCCTCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGC
GGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC
AATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAGTCCACTCACTTTCGGCGGCGGGACCAA
GGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCA
TTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTCACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGC
CATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGTCAC
CGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGA
TTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTA

CGCACACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGC
 AGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGG
 GACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
 GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGA
 AGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAG
 GGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT
 ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGG
 GAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTAT
 GGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTT
 GTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCA
 CTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGG
 TGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGT
 CTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTC
 CGCCCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCA
 GGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCC
 TCGTGTTCAAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGA
 ACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTCGACCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGA
 GGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGG
 AGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACA
 GCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTAC
 AGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGG
 GCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTCTGG
 GCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:69)

[0335] Конструкция S2-14C1-CD28T-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG
YMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLR
SDDTAVYYCARGWLQTYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDS
LAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVPDRFS
GSSTGDFLTISLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHV
KGKHLCPSPFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLLHSDYMN
TPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKHDG
LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGR
AMDGPRLLLLLLLVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQTVCEP
CLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEA
CRVCEAGSLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEATERQLRECTR
WADAECEEIPGRWITRSTPPEGSSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQP
VTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:70)

[0336] Конструкция S2-14C1-CD28T-41BB, ДНК (сигнальная последовательность

выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACCTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGC
 ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCT
 AATAGTGGTGGCACAAACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAG
 GGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACA
 CGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTTGACAACTGGG
 GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGC
 TCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG
 TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCCAGACTGTTTTGACCAGC
 TCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAACTAGGACAGCCTCCTAA
 GCTGCTCATTTCTGGGCCTTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGG
 CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT
 GGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAGTCCACTCACTTTTCGGCGGCGGGAC
 CAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCCTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAA
 TCATTCACGTGAAGGGCAAGCACCTCTGTCCGTACCCCTTGTTCCCTGGTCCATCCA
 AGCCATTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTCGT
 CACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTTCGCTTTTCCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAA
 AAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATGAGGCCGGTCCAAACGACTCAGGA
 AGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGAGGAGGAGGGGCGGGTGCGAACCTGA
 GGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAA
 CTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCG
 CAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAG
 GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG
 CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTTGTACCAGGGACTC
 AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG
 GCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGACGT
 GGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATGGCC
 CGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCT
 GTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTGCGC
 AGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATT
 CAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAAT
 GTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTGCAAGCCGATGATGCAGTGTGCA
 GATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGG
 GTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACACAGT
 ATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCACGTGACCCCTT
 GCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGC
 TGGGCAGACGCTGAGTGCAGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCACACC
 TCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAG

AGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGGATCCT
 CACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCA
 TCTTGGCAGCCGTGGTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATGACСТА
 GGТAA (SEQ ID NO:71)

[0337] Конструкция S2-14C1-CD28T-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG
 YMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLR
 SDDTAVYYCARGWLQTYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDS
 LAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVPDRFS
 GSGSGTDFLTISLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHV
 KGKHLCPSPFPGPSKPFVVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRFVVKRGRKLLYIF
 KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG
 RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
 GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAG
 ATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCACNLGEGVAQPCGANQT
 VCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTG
 RCEACRVCEAGSLVFCQDKQNTVCECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDETERQLR
 ECTRWADAEEIIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGS
 SQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID NO:72)

[0338] Конструкция S2-14C1-C8K-CD28, ДНК (сигнальная последовательность выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGC
 ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCT
 AATAGTGGTGGCACAACACTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAG
 GGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACA
 CGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTTGACAACCTGGG
 GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGC
 TCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG
 TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCCAGACTGTTTTGACCAGC
 TCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAACTAGGACAGCCTCCTAA
 GCTGCTCATTTCCTGGGCCTTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAAGTGG
 CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT
 GGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAGTCCACTCACTTTCGGCGGCGGGAC
 CAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCCCGCGAAACC
 CACAACCTACCCCCGCCCTCGGCCCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCAACC
 CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCGCGGCAGGCGGCGCGGTGCACACTA
 GAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCTTGCCGGGACATGCG

GGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACAGATCCA
AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCC
CCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTTCGCTGCCTATCGGA
GCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAAC
CAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAA
GCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAG
GAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGA
CTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGGATCTCTCCTTACATGTGGGGA
CGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCGCCACGGGAAGGGCTATGGATG
GCCCCGCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGTCTCTCGGAGGCGCTAAGGAGG
CCTGTCCAACGGGCCTCTACACTCACTCCGGTGAATGTTGCAAAGCCTGTAACCTTG
GCGAGGGCGTCGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAGACAGTCTGTGAACCATGCCTG
GATTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACCGAGCCTTGCAAGCCTTGTACC
GAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGTGTCGAAGCCGATGATGCAGTG
TGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAACTACCGGGCGGTGTGAGGCCTG
CCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAGTTGCCAGGATAAGCAAAACA
CAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCGACGAGGCGAACCCACGTGCAC
CCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAACGCCAGCTGAGAGAGTGTAC
GCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCGAGGAGATCCCTGGGAGATGGATCACCCGGAGCA
CACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTACCCAAGAACCGGAGGCCCT
CCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGCGTGGTGACGACAGTCATGGG
ATCCTCACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGACAATCTGATTCCTGTCTACTG
TAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGCCTACATCGCCTTTAAGAGATG
ACCTAGGTAA (SEQ ID NO:73)

[0339] Конструкция S2-14C1-C8K-CD28, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTG
YYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLR
SDDTAVYYCARGWLQTYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDS
LAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVPDRFS
GSQSGTDFLTISLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKRAAAFVPVFLPAKPTTT
PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV
ITLYCNHRNRSKRSLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSAD
APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK
MAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRAKRSRSGEGRG
SLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECC
KACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEA
DDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEAN

HVDPCLPCTVCEENTERQLRECTRWADAEECEIPGRWITRSTPPEGSSTAPSTQEPEAPPE
 QDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR (SEQ ID
 NO:74)

[0340] Конструкция S2-14C1-C8K-41BB, ДНК (сигнальная последовательность
 выделена жирным)

ATGGCACTCCCCGTAAGTCTGCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG
 CCTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGC
 ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCT
 AATAGTGGTGGCACAAGTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAG
 GGACACGTCCATCAGTACAGCCTACATGGAGCTGAACAGGCTGAGATCTGACGACA
 CGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGGATGGCTACAGACGTACTACTTTGACAAGTGGG
 GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTATCCTCAGGAGGCGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGC
 TCTGGCGGTGGCGGAAGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG
 TCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCTACTGCAAGTCCAGCCAGACTGTTTTGACCAGC
 TCCAACAATAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAACAGAACTAGGACAGCCTCCTAA
 GCTGCTCATTTCTGGGCCTTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTTCAGTGG
 CAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT
 GGCAATTTATTACTGTCAGCACTATTATACTAGTCCACTCACTTTTCGGCGGCGGGAC
 CAAGGTGGAGATCAAACGAGCCGCTGCCTTCGTGCCTGTTTTTCTGCCC GCGAAACC
 CACAAGTACCCCCGCCCCCTCGGCCCAACTCCTGCACCAACTATCGCTTCCCAACC
 CCTGTCTCTGAGACCTGAGGCATGCCGCCCCGCGGCAGGCGGCGCCGTGCACACTA
 GAGGCCTGGACTTCGCCTGCGATATTTATATCTGGGCCCCCCTTGCCGGGACATGCG
 GGGTACTGCTGCTGTCTCTGGTGATTACCCTCTACTGCAACCACAGAAACCGCTTTT
 CCGTCGTTAAGCGGGGGAGAAAAAGCTGCTGTACATTTTCAAACAGCCGTTTATG
 AGGCCGGTCCAAACGACTCAGGAAGAGGACGGCTGCTCCTGCCGCTTTCCTGAGGA
 GGAGGAGGGCGGGTGCGAAGTGAAGTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAG
 CGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
 GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACC
 AAGACGAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATG
 GCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGC
 ACGACGGTTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
 ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGGCCAAGAGAAGTGGCAGCGGGGAGGGCCGGGG
 ATCTCTCCTTACATGTGGGGACGTGGAAGAAAATCCGGGGCCTATGGGTGCCGGCG
 CCACGGGAAGGGCTATGGATGGCCC GCGACTGCTTCTCCTGCTGTTGTTGGGCGTGT
 CTCTCGGAGGCGCTAAGGAGGCCTGTCCAACGGGCCTTACACTCACTCCGGTGAAT
 GTTGCAAAGCCTGTAACCTTGGCGAGGGCGTGCACAACCTTGTGGTGCTAACCAG
 ACAGTCTGTGAACCATGCCTGGATTTCAGTGACATTCAGCGATGTTGTCTCAGCCACC
 GAGCCTTGCAAGCCTTGTACCGAATGTGTGGGCCTTCAGTCCATGTCCGCCCCCTGT
 GTCGAAGCCGATGATGCAGTGTGCAGATGTGCCTATGGATATTACCAGGACGAAAC

TACCGGGCGGTGTGAGGCCTGCCGGGTGTGTGAAGCCGGCTCTGGCCTCGTGTTTCAG
 TTGCCAGGATAAGCAAAACACAGTATGTGAGGAGTGTCCAGACGGAACCTACAGCG
 ACGAGGCGAACCCACGTTCGACCCCTTGCTTGCCGTGCACCGTCTGCGAGGATAACCGAA
 CGCCAGCTGAGAGAGTGTACGCGCTGGGCAGACGCTGAGTGCAGGAGATCCCTGG
 GAGATGGATCACCCGGAGCACACCTCCTGAGGGATCAGACAGTACAGCCCCGAGTA
 CCCAAGAACCGGAGGCCCTCCAGAGCAGGACCTGATCGCTTCTACAGTTGCTGGC
 GTGGTGACGACAGTCATGGGATCCTACAACCAGTCGTGACGCGGGGCACAACCGA
 CAATCTGATTCCTGTCTACTGTAGCATCTTGGCAGCCGTGGTTCGTGGGCCTGGTAGC
 CTACATCGCCTTTAAGAGATGACCTAGGTAA (SEQ ID NO:75)

[0341] Конструкция S2-14C1-C8K-41BB, аминокислоты (сигнальная последовательность выделена жирным; CDR подчеркнуты)

MALPVTALLLPLALLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTG
 YMHWVVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNSAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELNRLR
 SDDTAVYYCARGWLQTYFDNWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDS
 LAVSLGERATIYCKSSQTVLTSSNNKNFLAWYQQKLGQPPKLLISWASTRESGVPDRFS
 GSGSGTDFLTISLQAEDVAIYYCQHYYTSPLTFGGGTKVEIKRAAAFVPVFLPAKPTTT
 PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLV
 ITLYCNHRNRFVVKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKF
 SRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNE
 LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRAKRSGS
 GEGRGSLLTCGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTH
 SGECKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAP
 CVEADDAVCRCA YGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFCQDKQNTVCEECPDGTYS
 DEANHVDPCLPCTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAP
 EAPPEQDLIASTVAGVVTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR
 (SEQ ID NO:76)

[0342] STEAP1 человека NM_012449 (NP_036581), аминокислоты

[0343]

MESRKDITNQEELWKMKPRRNLEDDYLHKDTGETSMLKRPVLLHLHQTAAHADEFDCP
 SELQHTQELFPQWHLPIKIAAIIASLTFLYTLLREVIHPLATSHQQYFYKIPILVINKVLPM
 VSITLLALVYLPGVIAAIVQLHNGTKYKKFPHWLDKWMLTRKQFGLLSFFFAVLHAIYS
 LSYPMRRSYRYKLLNWAYQQVQNKEDAWIEHDVWRMEIYVSLGIVGLAILALLAVTS
 IPSVSDSLTWREFHYIQSKLGI V SLLGTIHALIFAWNKWIDIKQFVWYTPPTFMIAVFLPI
 VVLIFKSILFLPCLRKKILKIRHWEDVTKINKTEICSQL (SEQ ID NO:77)

[0344] Сигнальный пептид CAR, ДНК

ATGGCACTCCCCGTA ACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTGCACGC
 CGCACGCCCG (SEQ ID NO:78)

[0345] Сигнальный пептид CAR: MALPVTALLLPLALLHAARP (SEQ ID NO:79)

[0346] scFv-линкер G4S, ДНК

GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCC (SEQ ID

NO:80)

[0347] scFv-линкер G4S: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:81)

[0348] scFv-линкер Whitlow, ДНК

GGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTACAAAG
GGG (SEQ ID NO:82)

[0349] scFv-линкер Whitlow: GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO:83)

[0350] 4-1BB, последовательность нуклеиновой кислоты (внутриклеточный домен)

AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTAAAGCAGCCTTTTATGAGGC
CCGTACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGATTTCCCGAGGAGGAG
GAAGGTGGGTGCGAGCTG (SEQ ID NO:84)

[0351] 4-1BB, аминокислоты (внутриклеточный домен)

KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO:85)

[0352] OX40, аминокислоты

RRDQRLPPDANKPPGGGSFRTPIQEEQADANSTLAKI (SEQ ID NO:86)

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0353] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. Однако цитирование ссылки в данном документе не должно рассматриваться как подтверждение того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения. В случае если любое из определений или терминов, представленных в ссылочных материалах, включенных в качестве ссылки, отличается от терминов и обсуждений, представленных в данном документе, преобладающими являются термины и определения согласно настоящему описанию.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0354] Вышеизложенное письменное описание считается достаточным для того, чтобы дать возможность специалисту в данной области реализовать настоящее изобретение на практике. В вышеизложенном описании и примерах подробно описаны некоторые предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и описан наилучший способ, предусмотренный авторами настоящего изобретения. Однако следует иметь в виду, что независимо от того, насколько подробно вышеизложенное может появиться в тексте, настоящее изобретение может быть осуществлено с помощью многих способов, и при этом настоящее изобретение следует истолковывать в соответствии с прилагаемой формулой изобретения и любыми ее эквивалентами.

[0355] Следующие примеры, в том числе проведенные эксперименты и достигнутые результаты, предоставлены лишь для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

ПРИМЕР 1

[0356] Клеточные линии PNT-2, LNCaP, PC-3, 22Rv1, C4-2B и DU145

культивировали в среде RPMI1640 (Lonza) + 10% FBS (Corning) + 1X пенициллин-стрептомицин-L-глутамин (Corning) (R10) и поддерживали при плотности клеток от 0,5 до $2,0 \times 10^6$ клеток/мл. PNT-2 и DU145 являются клеточными линиями для отрицательного контроля. Для исследования экспрессии на поверхности клеток STEAP1, клетки инкубировали с антителом к STEAP1 (2F3) или изотипическим контрольным антителом IgG1 (BD Pharmingen) в буфере для окрашивания (BD Pharmingen) в течение 30 минут при 4°C. Затем перед сбором данных клетки промывали и ресуспендировали в буфере для окрашивания с йодидом пропидия (BD Pharmingen). Экспрессия STEAP1 на клетке-мишени показана на ФИГУРЕ 1.

ПРИМЕР 2

[0357] Плазмиды, кодирующие промотор T7, конструкцию CAR и последовательность, стабилизирующую бета-глобин, линеаризовали путем переваривания 10 мкг ДНК в течение ночи с помощью EcoRI и BamHI (NEB). Затем ДНК расщепляли в течение 2 часов при 50°C протеиназой K (Thermo Fisher, 600 Ед/мл), очищенной фенолом/хлороформом, и осаждали добавлением ацетата натрия и двух объемов этанола. Затем гранулы сушили, ресуспендировали в воде, не содержащей РНКазу/ДНКазу, и подсчитывали с помощью NanoDrop. Затем один мкг линейной ДНК использовали для транскрипции *in vitro* с использованием mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher) в соответствии с инструкциями производителя. РНК дополнительно очищали с использованием набора MEGAClear (Thermo Fisher) в соответствии с инструкциями производителя и определяли количественно с использованием NanoDrop. Целостность mRNA оценивали с использованием подвижности на агарозном геле. РВМС выделяли из лейкопаков здоровых доноров (Nemacare) с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-пака согласно инструкциям изготовителя. РВМС стимулировали с использованием ОКТ3 (50 нг/мл, Miltenyi Biotec) в среде R10+IL-2 (300 МЕ/мл, Proleukin®, Prometheus®, Therapeutics and Diagnostics). Через семь дней после стимуляции Т-клетки дважды промывали в среде Opti-MEM (Thermo Fisher Scientific) и ресуспендировали до конечной концентрации $2,5 \times 10^7$ клеток/мл в среде Opti-MEM. Для электропорации использовали десять мкг mRNA. Электропорацию клеток выполняли с использованием системы Gemini X2 (Harvard Apparatus BTX) для доставки одиночного импульса 400 В в течение 0,5 мс в 2 мм кюветах (Harvard Apparatus BTX). Клетки непосредственно переносили в среду R10+IL-2 и оставляли для восстановления в течение 6 часов. Для исследования экспрессии CAR Т-клетки окрашивали с помощью LNGFR или биотинилированного белка L (Thermo Scientific) в буфере для окрашивания (BD Pharmingen) в течение 30 минут при 4°C. Затем клетки промывали и окрашивали с помощью анти-LNGFR-PE или PE-стрептавидина (BD Pharmingen) в буфере для окрашивания в течение 30 минут при 4°C. Затем перед сбором данных клетки промывали и ресуспендировали в буфере для окрашивания с йодидом пропидия (BD Pharmingen). Экспрессия CAR к STEAP1 в электропорированных Т-клетках показана на ФИГУРЕ 2.

ПРИМЕР 3

[0358] Для исследования цитолитической активности в электропорированных Т-клетках с CAR к STEAP1, эффекторные клетки культивировали с клетками-мишенями при соотношении E:T, составляющем 1:1, в среде R10. Через шестнадцать часов после совместного культивирования супернатанты анализировали с помощью Luminex (EMD Millipore) и жизнеспособность клеток-мишеней оценивали с помощью анализа с использованием проточной цитометрии поглощения йодида пропидия (PI) CD3-отрицательными клетками. Цитолитическая активность в электропорированных Т-клетках с CAR показана на ФИГУРЕ 3, а выработка цитокинов показана на ФИГУРЕ 4.

ПРИМЕР 4

[0359] Для оценки пролиферации Т-клеток с CAR в ответ на клетки-мишени, экспрессирующие STEAP1, Т-клетки метили с помощью CFSE перед совместным культивированием с клетками-мишенями при соотношении E:T, составляющем 1:1, в среде R10. Через пять дней пролиферацию Т-клеток оценивали с помощью анализа с использованием проточной цитометрии разбавления CFSE. Пролиферация Т-клеток с CAR к STEAP1 показана на ФИГУРЕ 5.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Химерный антигенный рецептор, содержащий антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где антигенсвязывающая молекула содержит:

a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:89, 99, 109, 119, 129 или 139; или

b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:90, 100, 110, 120, 130 или 140; или

c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:91, 101, 111, 121, 131 или 141; или

d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:94, 104, 114, 124, 134 или 144; или

e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:95, 105, 115, 125, 135 или 145; или

f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, отличающуюся не более чем 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID:96, 106, 116, 126, 136 или 146; или

g) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

h) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR2 вариабельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

i) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

j) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR1 вариабельной области легкой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

k) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR2 вариабельной области легкой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

l) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из последовательности CDR3 вариабельной области легкой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

m) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, отличающаяся не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатков от последовательности вариабельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; или

n) последовательность вариабельной области легкой цепи, отличающаяся не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатков от последовательности вариабельной области легкой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1.

2. Химерный антигенный рецептор по п. 1, дополнительно содержащий по меньшей мере один костимулирующий домен.

3. Химерный антигенный рецептор по п. 1, дополнительно содержащий по меньшей мере один активирующий домен.

4. Химерный антигенный рецептор по п. 2, где костимулирующий домен представляет собой сигнальную область из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1 (CD1-1a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы МНС класса I, TNF-рецепторных белков, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов НК-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

5. Химерный антигенный рецептор по п. 4, где костимулирующий домен содержит CD28.

6. Химерный антигенный рецептор по п. 5, где костимулирующий домен CD28 содержит последовательность, которая отличается не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:8.

7. Химерный антигенный рецептор по п. 3, где костимулирующий домен CD8 содержит последовательность, которая отличается не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:14.

8. Химерный антигенный рецептор по п. 3, где активирующий домен содержит CD3.
9. Химерный антигенный рецептор по п. 7, где CD3 предусматривает CD3-дзета.
10. Химерный антигенный рецептор по п. 8, где CD3-дзета содержит последовательность, которая отличается не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:10.
11. Химерный антигенный рецептор по п. 1, где костимулирующий домен содержит последовательность, которая отличается не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:2, и активирующий домен содержит последовательность, которая отличается не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 аминокислотных остатков от последовательности под SEQ ID NO:10.
12. Полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор по п. 1.
13. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 12.
14. Вектор по п. 13, который представляет собой ретровирусный вектор, ДНК-вектор, плазмиду, РНК-вектор, аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса, лентивирусный вектор или любую их комбинацию.
15. Иммунная клетка, содержащая вектор по п. 13.
16. Иммунная клетка по п. 15, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку.
17. Иммунная клетка по п. 16, где клетка представляет собой аутологичную Т-клетку.
18. Иммунная клетка по п. 16, где клетка представляет собой аллогенную Т-клетку.
19. Иммунная клетка по п. 15, где вектор вводится в клетку, выделенную из организма пациента или выращенную из образца, взятого из организма пациента.
20. Иммунная клетка по п. 15, где вектор вводится в клетку, выделенную из организма донора или выращенную из образца, взятого из организма пациента.
21. Фармацевтическая композиция, содержащая иммунную клетку по п. 15.
22. Химерный антигенный рецептор, содержащий:
 - (a) VH-область клона 2F3 и VL-область клона 2F3;
 - (b) VH-область клона 11C2 и VL-область клона 11C2;
 - (c) VH-область клона 1A1 и VL-область клона 1A1;
 - (d) VH-область клона 7A4 и VL-область клона 7A4;
 - (e) VH-область клона 7A5 и VL-область клона 7A5 или
 - (f) VH-область клона 14C1 и VL-область клона 14C1,где VH- и VL-области связаны по меньшей мере одним линкером.
23. Химерный антигенный рецептор по п. 22, где линкер предусматривает scFv-линкер G4S или scFv-линкер Whitlow.
24. Химерный антигенный рецептор по п. 22, дополнительно содержащий

костимулирующий домен.

25. Химерный антигенный рецептор по п. 22, дополнительно содержащий активирующий домен.

26. Химерный антигенный рецептор по п. 24, где костимулирующий домен представляет собой сигнальную область из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1 (CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы МНС класса I, TNF-рецепторных белков, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

27. Иммунная клетка, содержащая химерный антигенный рецептор по п. 22.

28. Иммунная клетка по п. 27, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку.

29. Т-клетка по п. 28, которая представляет собой аутологичную Т-клетку.

30. Т-клетка по п. 29, которая представляет собой аллогенную Т-клетку.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая клетку по п. 27.

32. Выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность, кодирующую химерный антигенный рецептор по п. 22.

33. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 32.

34. Иммунная клетка, содержащая вектор по п. 33.

35. Иммунная клетка по п. 34, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку.

36. Т-клетка по п. 35, которая представляет собой аутологичную Т-клетку.

37. Т-клетка по п. 35, которая представляет собой аллогенную Т-клетку.

38. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность из конструкции 2F3-CD28T-CD28-41BB, конструкции 2F3-CD28T-CD28, конструкции 2F3-

CD28T-41BB, конструкции 2F3-C8K-CD28, конструкции 2F3-C8K-41BB, конструкции 11C2-CD28T-CD28-41BB, конструкции 11C2-CD28T-CD28, конструкции 11C2-CD28T-41BB, конструкции 11C2-C8K-CD28, конструкции 11C2-C8K-41BB, конструкции 1A1-CD28T-CD28-41BB, конструкции 1A1-CD28T-CD28, конструкции 1A1-CD28T-41BB, конструкции 1A1-C8K-CD28, конструкции 1A1-C8K-41BB, конструкции 7A4-CD28T-CD28-41BB, конструкции 7A4-CD28T-CD28, конструкции 7A4-CD28T-41BB, конструкции 7A4-C8K-CD28, конструкции 7A4-C8K-41BB, конструкции 7A5-CD28T-CD28-41BB, конструкции 7A5-CD28T-CD28, конструкции 7A5-CD28T-41BB, конструкции 7A5-C8K-CD28, конструкции 7A5-C8K-41BB, конструкции 14C1-CD28T-CD28-41BB, конструкции 14C1-CD28T-CD28, конструкции 14C1-CD28T-41BB, конструкции 14C1-C8K-CD28 или конструкции 14C1-C8K-41BB 2F3 CD28.

39. Вектор, кодирующий полипептид по п. 38.

40. Иммунная клетка, содержащая полипептид по п. 38.

41. Иммунная клетка по п. 40, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку.

42. Т-клетка по п. 41, которая представляет собой аутологичную Т-клетку.

43. Т-клетка по п. 41, которая представляет собой аллогенную Т-клетку.

44. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где антигенсвязывающая молекула содержит CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, клона 7A5 или клона 14C1.

45. Полинуклеотид по п. 44, дополнительно содержащий активирующий домен.

46. Полинуклеотид по п. 45, где активирующий домен представляет собой CD3.

47. Полинуклеотид по п. 46, где CD3 представляет собой CD3-дзета.

48. Полинуклеотид по п. 47, где CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:9.

49. Полинуклеотид по п. 44, дополнительно содержащий костимулирующий домен.

50. Полинуклеотид по п. 49, где костимулирующий домен представляет собой сигнальную область из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1 (CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы MHC класса I, TNF-рецепторных белков, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44,

NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

51. Полинуклеотид по п. 50, где костимулирующий домен CD28 кодирует аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:2.

52. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 41.

53. Иммунная клетка, содержащая вектор по п. 49.

54. Иммунная клетка по п. 50, где иммунная клетка представляет собой Т-клетку, лимфоцит, инфильтрирующий опухоль (TIL), NK-клетку, TCR-экспрессирующую клетку, дендритную клетку или NK-Т-клетку.

55. Т-клетка по п. 51, которая представляет собой аутологичную Т-клетку.

56. Т-клетка по п. 51, которая представляет собой аллогенную Т-клетку.

57. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (TCR), при этом указанные CAR или TCR содержат антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где антигенсвязывающая молекула содержит:

а. последовательность варибельной области тяжелой цепи, отличающуюся не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатков от последовательности варибельной области тяжелой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1; и/или

б. последовательность варибельной области легкой цепи, отличающуюся не более чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 остатков от последовательности варибельной области легкой цепи клона 2F3, клона 11C2, клона 1A1, клона 7A4, или клона 7A5, или клона 14C1.

58. Полинуклеотид по п. 54, дополнительно содержащий активирующий домен.

59. Полинуклеотид по п. 55, где активирующий домен представляет собой CD3.

60. Полинуклеотид по п. 56, где CD3 представляет собой CD3-дзета.

61. Полинуклеотид по п. 60, где CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность, представленную под SEQ ID NO:9.

62. Полинуклеотид по п. 57, дополнительно содержащий костимулирующий домен.

63. Полинуклеотид по п. 62, где костимулирующий домен представляет собой сигнальную область из CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS), функционально-ассоциированного антигена 1 лимфоцитов (LFA-1 (CD11a/CD18), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT,

(TNFSF14), NKG2C, Ig-альфа (CD79a), DAP-10, Fc-гамма-рецептора, молекулы MHC класса I, TNF-рецепторных белков, белка иммуноглобулина, рецептора цитокина, интегринов, сигнальных молекул активации лимфоцитов (белков SLAM), активирующих рецепторов NK-клеток, BTLA, рецептора лиганда Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL-2R-бета, IL-2R-гамма, IL-7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, лиганда, который специфически связывается с CD83, или любой их комбинации.

64. Полинуклеотид по п. 63, где костимулирующий домен CD28 содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO:3.

65. Полинуклеотид по п. 64, где костимулирующий домен CD28 содержит нуклеотидную последовательность, представленную под SEQ ID NO:1.

66. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или T-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:89), CDR2 (SEQ ID NO:90) и CDR3 (SEQ ID NO:91), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:94), CDR2 (SEQ ID NO:95) и CDR3 (SEQ ID NO:96).

67. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или T-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:99), CDR2 (SEQ ID NO:100) и CDR3 (SEQ ID NO:101), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:104), CDR2 (SEQ ID NO:105) и CDR3 (SEQ ID NO:106).

68. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или T-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:109), CDR2 (SEQ ID NO:110) и CDR3 (SEQ ID NO:111), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:114), CDR2 (SEQ ID NO:115) и CDR3 (SEQ ID NO:116).

69. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или T-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120) и CDR3 (SEQ ID NO:121), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:124),

CDR2 (SEQ ID NO:125) и CDR3 (SEQ ID NO:126).

70. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:129), CDR2 (SEQ ID NO:130) и CDR3 (SEQ ID NO:131), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135) и CDR3 (SEQ ID NO:136).

71. Выделенный полинуклеотид, кодирующий химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (TCR), содержащие антигенсвязывающую молекулу, которая специфически связывается с STEAP1, где тяжелая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:139), CDR2 (SEQ ID NO:140) и CDR3 (SEQ ID NO:141), и легкая цепь антигенсвязывающей молекулы содержит CDR1 (SEQ ID NO:144), CDR2 (SEQ ID NO:145) и CDR3 (SEQ ID NO:146).

72. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту полинуклеотида по пп. 12, 44, 57, 66, 67, 68, 69, 70 или п. 71.

73. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту полипептида по п. 38.

74. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту химерного антигенного рецептора по п. 1 или п. 22.

75. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту клетки по пп. 15, 27, 34, 40 или п. 53.

76. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту фармацевтической композиции по п. 21 или п. 31.

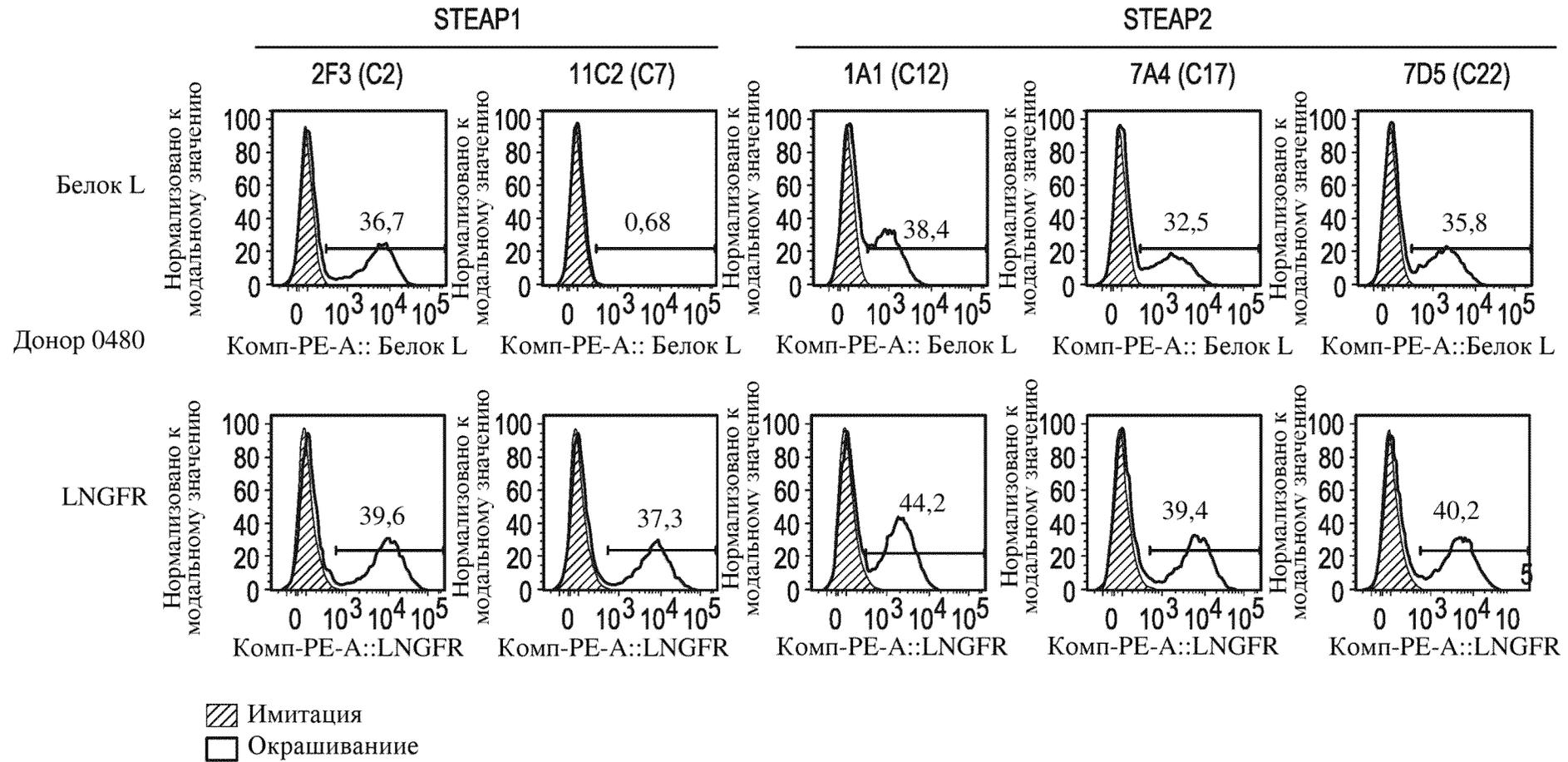
77. Способ по любому из пп. 72, 73, 74, 75 или п. 76, где заболевание или нарушение представляет собой рак.

78. Способ по п. 77, где рак представляет собой рак предстательной железы.

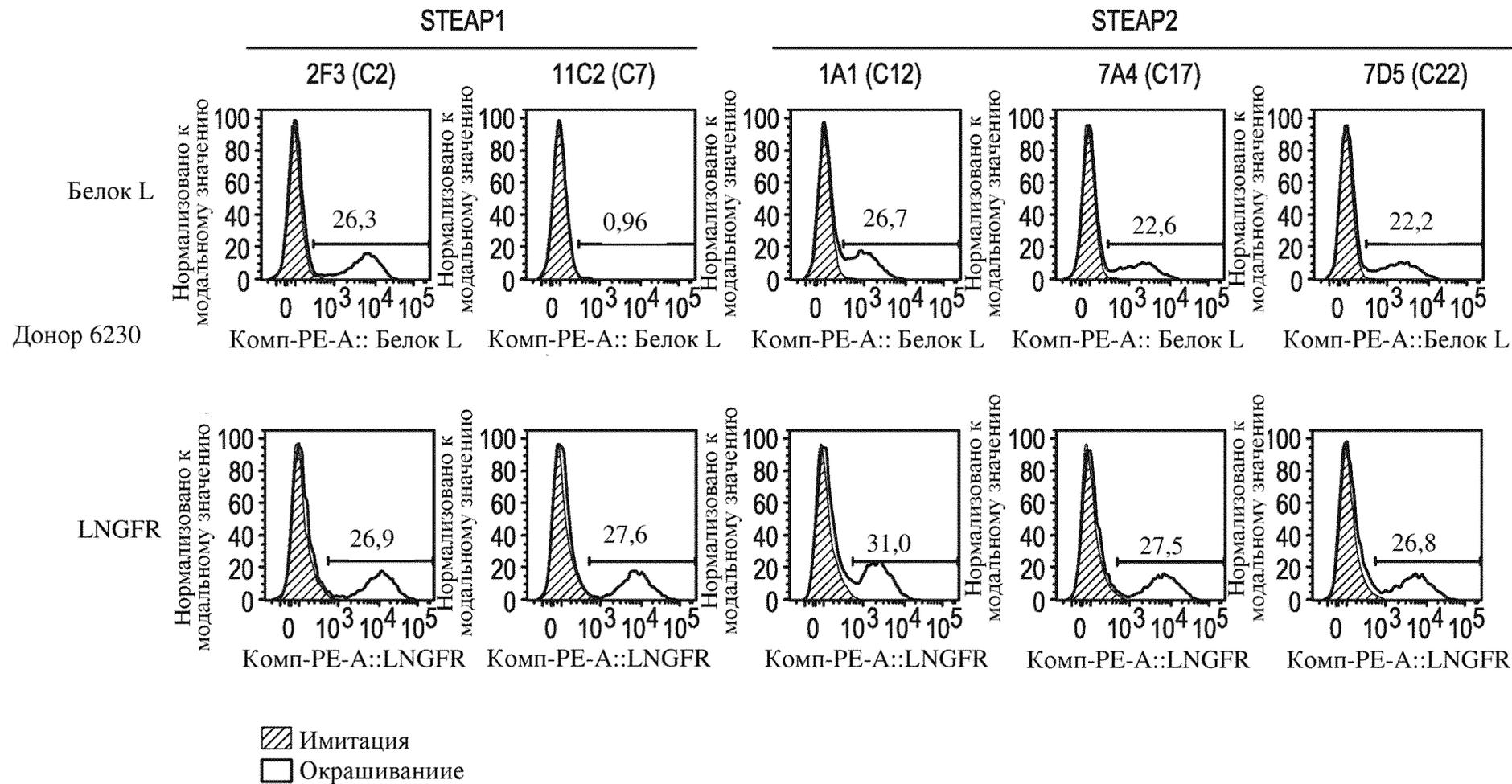
79. Способ по п. 78, где рак представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

По доверенности

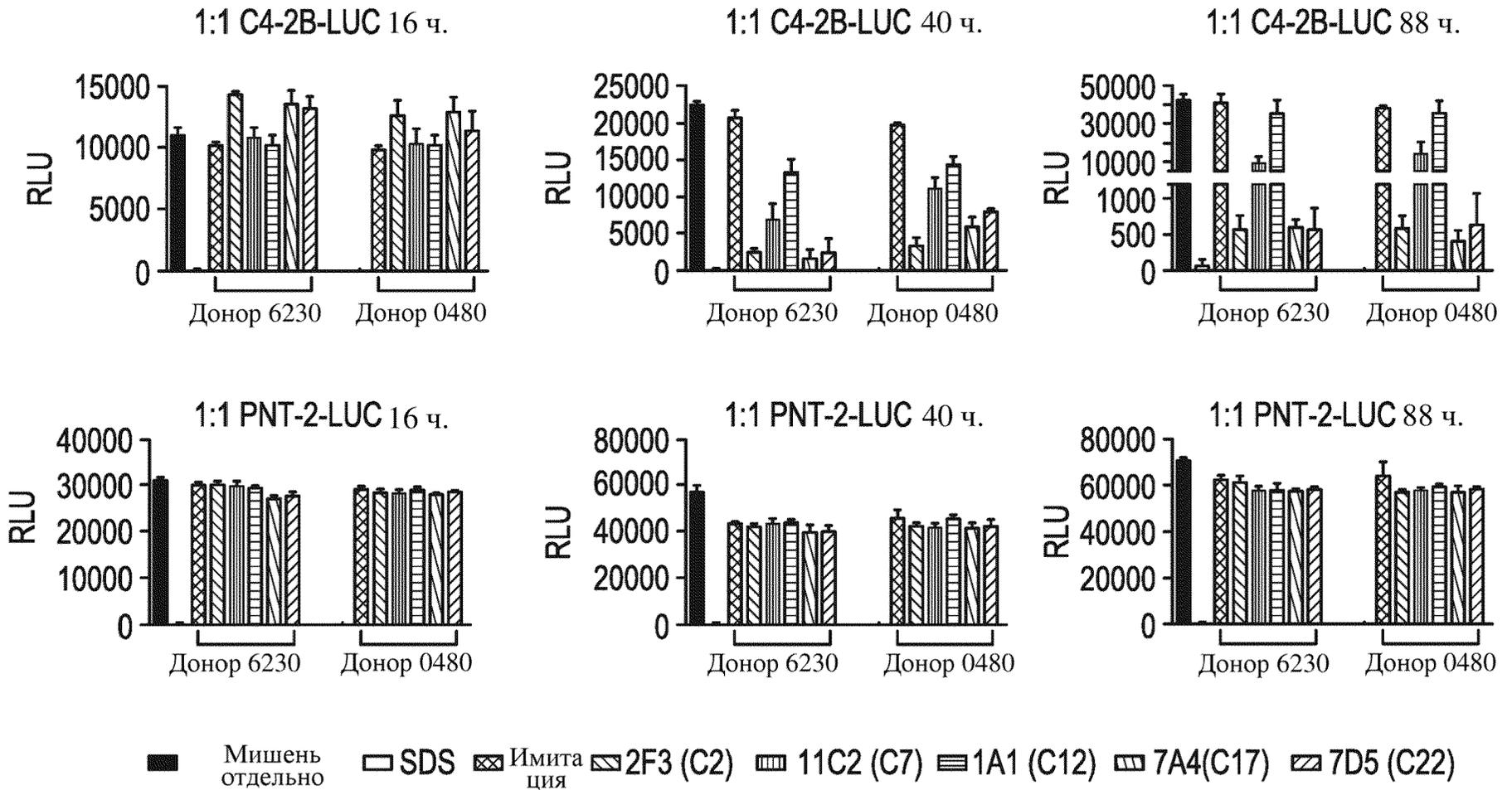
ФИГ. 2



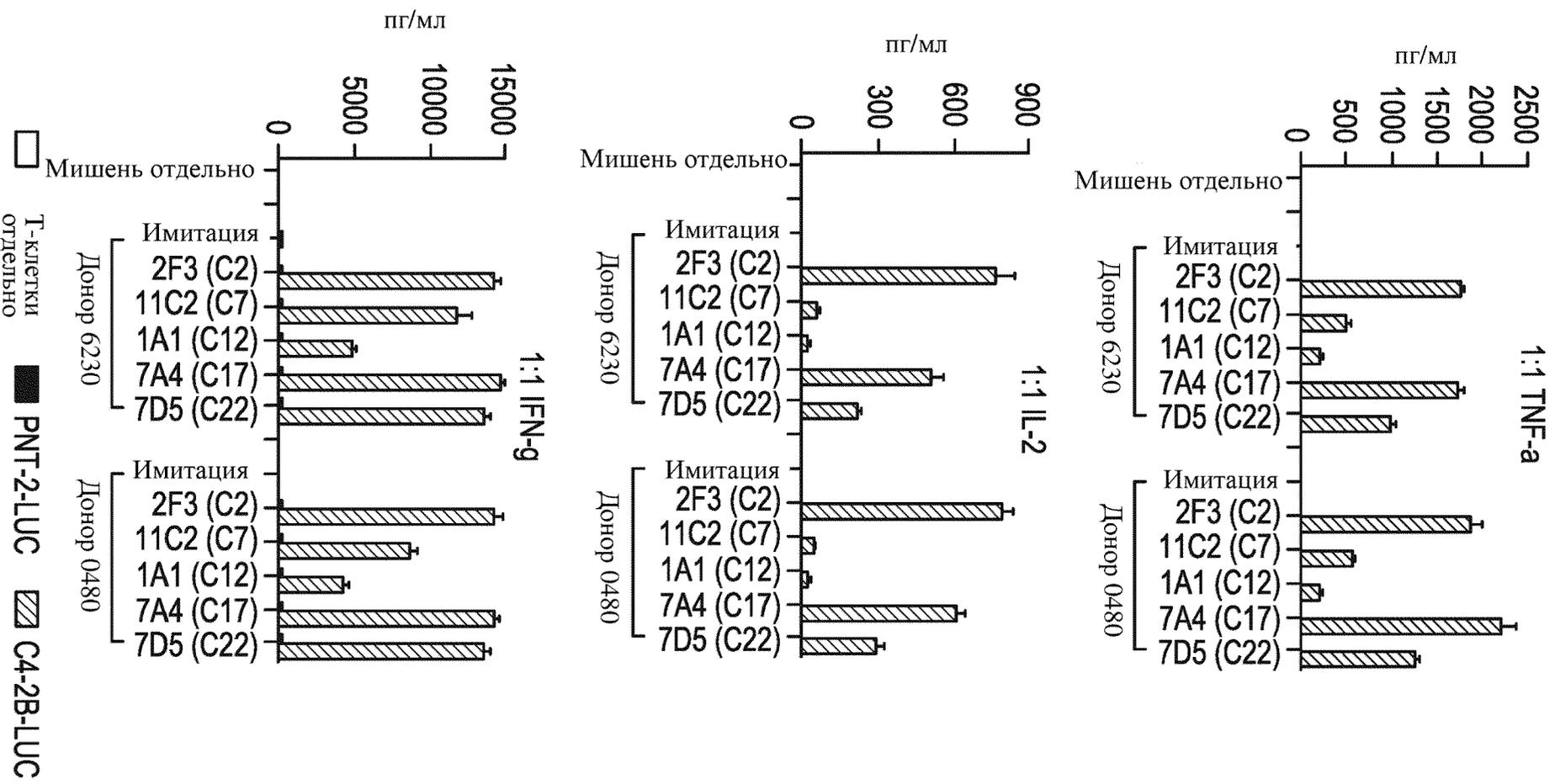
ФИГ. 2 (продолжение)



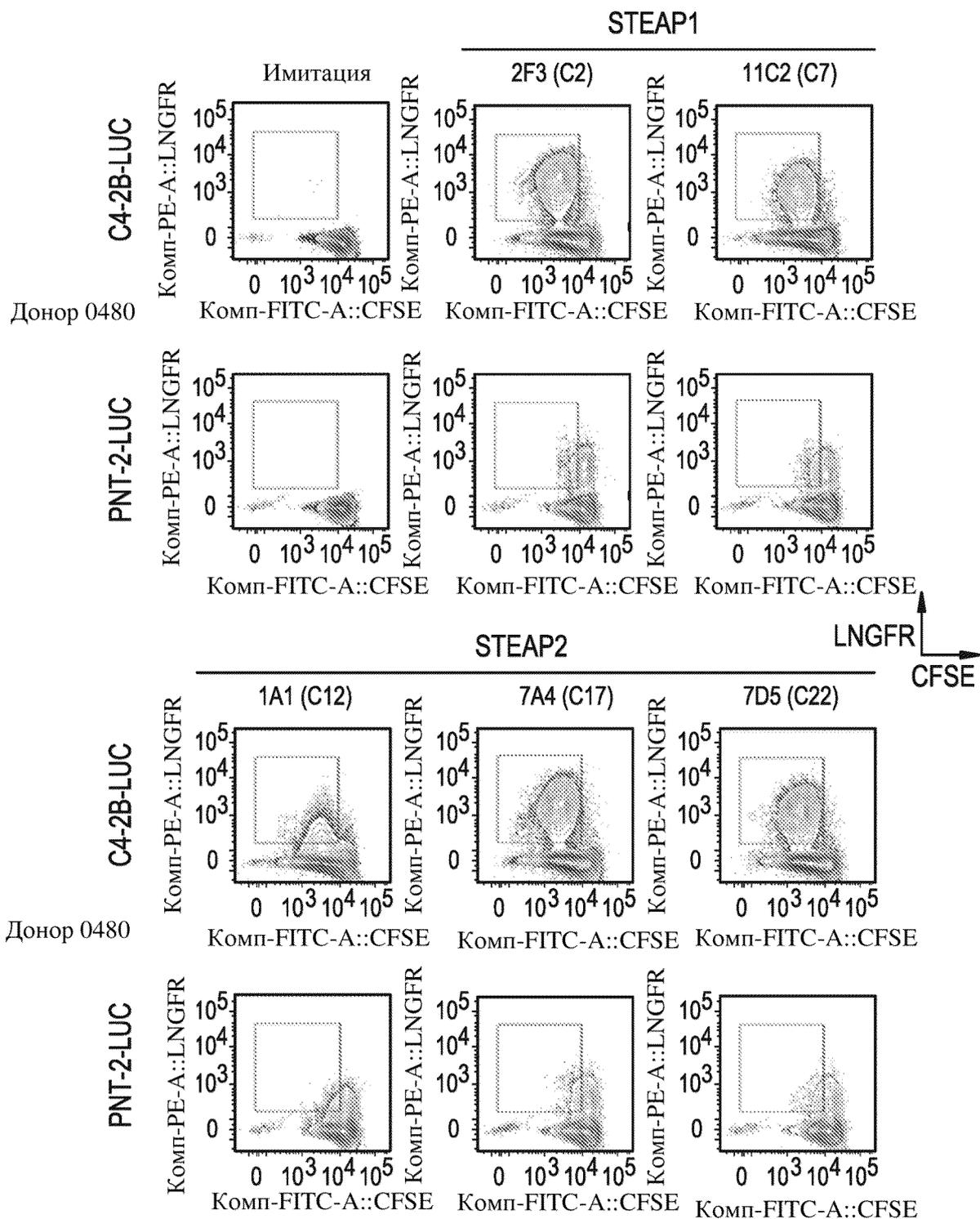
ФИГ. 3



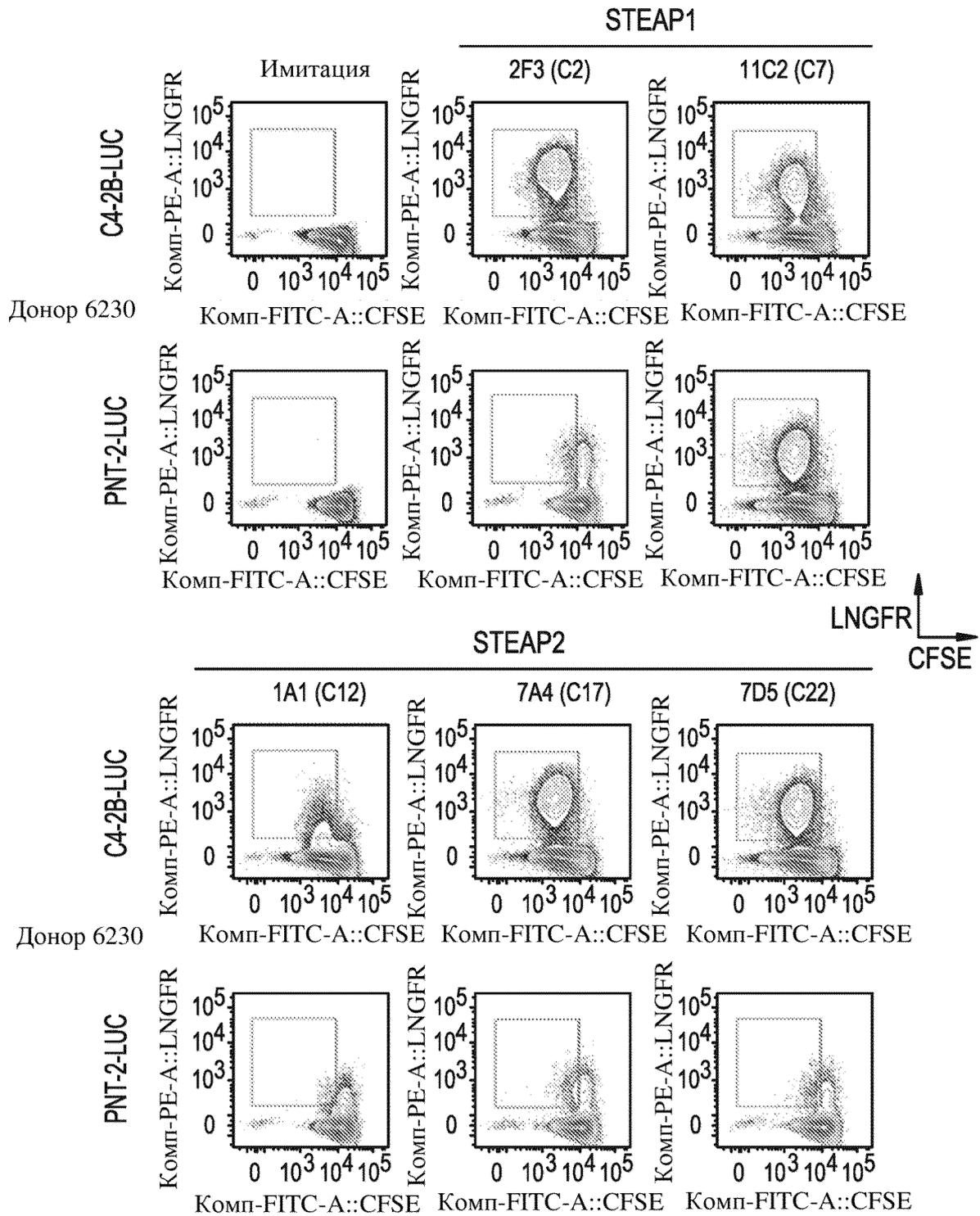
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 5 (продолжение)



ФИГ. 6

