

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290696 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19

(51) Int. Cl. G01N 33/574 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.29

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОБЛАСТОЗА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К CD47 И К CD20

(31) 62/928,988; 63/031,418

(72) Изобретатель:

(32) 2019.10.31; 2020.05.28

Чао Марк Пин, Мауте Рой Льюис,

(33) US

Хуан Цзе, Такимото Крис Хидеми

(86) PCT/US2020/057886

Мизуфуне, Агорам Баладжи,

(87) WO 2021/087064 2021.05.06

Вайссман Ирвинг Л. (US)

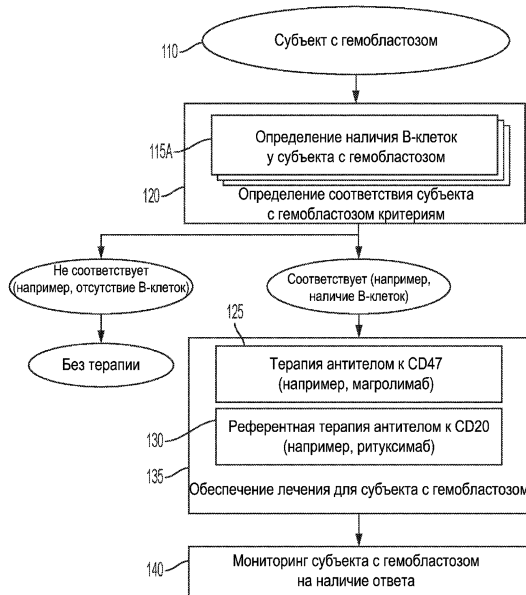
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ФОТИ СЕВЕН, ИНК. (US)

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе предложены способы определения соответствия субъекта критериям для получения лечения на основании наличия или отсутствия В-клеток у субъекта и последующего лечения субъекта, который соответствует критериям, с применением терапии к CD47 в комбинации с дополнительным агентом, таким как антитело к CD20.



A1

202290696

202290696

A1

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/928 988, поданной 31 октября 2019 г.; и предварительной заявке на патент США № 63/031 418, поданной 28 мая 2020 г.; каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронной форме в формате ASCII и полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 22 октября 2020 г., называется FSI-007_P2F_SL.txt и имеет размер 158 904 байт.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] CD47 идентифицировали как ключевую молекулу, опосредующую уклонение раковых клеток от фагоцитоза врожденной иммунной системой. CD47, по-видимому, является важным средством, с помощью которого раковые клетки, включая раковые стволовые клетки, преодолевают внутреннюю экспрессию своих профагоцитарных сигналов типа «съешь меня». Прогрессирование от нормальной клетки к раковой клетке может включать изменения в генах и/или экспрессии генов, которые инициируют запрограммированную гибель клеток (PCD) и запрограммированное удаление клеток (PCR). Многие из стадий прогрессирования рака нарушают множество механизмов PCD, и экспрессия анти-фагоцитарного сигнала, CD47, может представлять собой важную контрольную точку.

[0004] Экспрессия CD47 повышается на поверхности многих раковых клеток из большого числа различных типов опухолей человека, включая следующие первичные злокачественные опухоли: злокачественные опухоли головы и шеи, меланомы, злокачественные опухоли молочной железы, легкого, яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, простаты, лейомиозаркому, глиобластому, медулломестому, олигодендроглиому, глиому, лимфому, лейкоз и множественную миелому. В исследованиях ксенотрансплантата мыши было показано, что блокирующие CD47 антитела ингибируют рост и метастаз рака человека путем обеспечения фагоцитоза и устранения раковых клеток из различных гематологических злокачественных новообразований и нескольких солидных опухолей.

[0005] CD47 служит в качестве лиганда для SIRP α , который экспрессируется на фагоцитарных клетках, включая макрофаги и дендритные клетки. Когда SIRP α активируется связыванием CD47, он инициирует каскад передачи сигнала, приводящий к ингибированию фагоцитоза. Таким образом, CD47 функционирует в качестве антифагоцитарного сигнала путем доставки доминантного ингибирующего сигнала к фагоцитарным клеткам.

[0006] В настоящем документе предложены представляющие клинический интерес способы эффективной доставки антител, которые блокируют CD47 у людей с раком.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе раскрыт способ лечения гемобластоза у субъекта с помощью лечения, содержащего агент к CD47 и агент к CD20 (например, антитело к CD20). В различных вариантах осуществления определяют, что субъект подходит для получения лечения, путем подтверждения наличия В-клеток у субъекта. Пациенты, соответствующие критериям для получения лечения, скорее всего, реагируют на лечение более благоприятно, чем пациенты, соответствующие критериям для получения лечения. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+.

[0008] В настоящем документе раскрыт способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий: (a) введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α ; и (b) введение субъекту антитела к CD20, причем последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток выполняется до выполнения стадий (a) и (b). Кроме того, в настоящем документе описан способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий: последующее или предваряющее определение наличия В-клеток у субъекта; и последующее или предваряющее введение субъекту (i) агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α и (ii) антитела к CD20. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+.

[0009] В различных вариантах осуществления определение наличия В-клеток у субъекта включает последующее или предваряющее выполнение по меньшей мере одного анализа, выбранного из проточной цитометрии, панели устойчивости В-клеток, ИФА, иммуногистохимической микроскопии, профилирования РНК, секвенирования РНК, детекции на основе массива РНК, ОТ-ПЦР, нозерн-блоттинга, секвенирования иммуноглобулина, вестерн-блоттинга, метода иммуноферментных пятен или иммунофлуоресцентной микроскопии.

[0010] В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает перед введением субъекту агента к CD47 и антитела к CD20 определение соответствия субъекта критериям для получения лечения, с учетом определения наличия у субъекта В-клеток. В различных вариантах осуществления определение наличия В-клеток у субъекта, включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток.

[0011] В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток выше порогового количества. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD19+ В-клеток представляет собой предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD19+ В-клеток. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов CD19+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере 1 CD19+ В-клетку на микролитр. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере 40 CD19+ В-клеток на микролитр.

[0012] В различных вариантах осуществления определение наличия у субъекта В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток. В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток выше

порогового количества. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD20+ В-клеток представляет собой предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD20+ В-клеток. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов CD20+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере 1 В-клетку CD20+ на микролитр. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере 40 CD20+ В-клеток на микролитр.

[0013] В различных вариантах осуществления определение наличия у субъекта В-клеток, включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток. В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток выше порогового количества. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD19+ В-клеток представляет собой любой один из предела обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD19+ В-клеток, по меньшей мере пяти процентов CD19+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов, по меньшей мере 1 CD19+ В-клетки на микролитр или по меньшей мере 40 CD19+ В-клеток на микролитр. В различных вариантах осуществления пороговое количество CD20+ В-клеток представляет собой любой один из предела обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD20+ В-клеток, по меньшей мере пяти процентов CD20+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов, по меньшей мере 1 CD20+ В-клетки на микролитр или по меньшей мере 40 CD20+ В-клеток на микролитр.

[0014] В различных вариантах осуществления определение наличия у субъекта В-клеток включает последующее или предваряющее определение того, что субъект ранее получал терапию к CD20 более порогового значения времени назад. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет по меньшей мере 4 недели. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 недель.

[0015] В различных вариантах осуществления определение наличия у субъекта В-клеток включает последующее или предваряющее определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта. В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта терапии к CD20 ниже значения пороговой концентрации. В различных вариантах осуществления пороговая концентрация терапии к CD20 представляет собой предел количественного определения анализа обнаружения, применяемого для обнаружения наличия терапии к CD20. В различных вариантах осуществления анализ обнаружения, применяемый для обнаружения наличия терапии к CD20, представляет собой одно из иммуноанализа, метода иммуноферментных пятен, флуороскота, анализа на основе проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, масс-спектрометрии LC или поверхностного плазмонного резонанса.

[0016] В различных вариантах осуществления ранее получаемая терапия к CD20 содержит ритуксимаб. В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток выполняется с помощью образца, полученного от субъекта. В различных вариантах осуществления образец, полученный от субъекта, представляет собой образец периферической крови.

[0017] В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит реагент SIRP α , например слитый белок SIRP α -Fc. В различных вариантах осуществления реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая связывается с CD47. В различных вариантах осуществления реагент SIRP α представляет собой высокоаффинный реагент SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит антитело к CD47 или антитело к SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит магорлимаб (Hu5F9-G4). В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит по меньшей мере одно из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и 7E11-G4. В различных вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитело к SIRP α , содержащее по меньшей мере одно из FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI765063, ADU1805, AL008 и CC-9525.

[0018] В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В различных вариантах осуществления у субъекта рецидивирующая или рефрактерная DLBCL. В различных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии. В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ). В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой одно из неходжкинской лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза/малого лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазматической лимфомы, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, неклассифицированной В-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза или посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ).

[0019] В различных вариантах осуществления агент к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10–30, 20–30, 10, 15, 20, 30, 46, 60 или 100 мг на кг массы тела. В различных вариантах осуществления агент к CD47 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0020] В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к CD47, и причем антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, содержащем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг или в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1 и дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю, начиная с дня 8 в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в последующем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели. В различных вариантах осуществления последующий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет

наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+, например, злокачественное новообразование CD20+, например, индолентную или агрессивную лимфому, например, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обеими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому, неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-клеточную лимфому (DLBCL), например, *de novo* или преобразованную DLBCL или активированную В-клетку (ABC), В-клетку зародышевого центра (GCB) или В-клетку незародышевого центра (не-GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет НХЛ, например, одну или обе из (i) НХЛ низкой степени злокачественности или высокого риска или (ii) фолликулярной (например, объемной, необъемной или распространенной фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования В-клеток. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0021] В различных вариантах осуществления первый цикл дополнительно включает в себя еженедельную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела. В различных вариантах осуществления второй цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления третий цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления последующий цикл дополнительно включает в себя дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела раз в два месяца. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят субъекту в дозе любого из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м². В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0022] В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и агента к CD47, и антитела к CD20 агент к CD47 вводят субъекту до антитела к CD20. В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и антитела к CD47, и антитела к CD20 антитело к CD20 вводят субъекту до агента к CD47. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0023] В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к CD47, и причем антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 80 мг или в диапазоне от 80 мг до 800 мг

(например, от 80 мг до 400 мг, например от 80 мг до 200 мг, например 80 мг, 100 мг, 160 мг, 200 мг, 240 мг, 320 мг, 400 мг) в день 1 и еженедельную дозу по меньшей мере 2400 мг, начиная с дня 8 в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту во втором цикле, включающем еженедельную дозу по меньшей мере 2400 мг в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 2400 мг раз в две недели. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в последующем цикле, включающем дозу по меньшей мере 2400 мг раз в две недели. В различных вариантах осуществления последующий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+, например, индолентную или агрессивную лимфому, например, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную, или бессимптомную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обеими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому, неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-клеточную лимфому (DLBCL), например, *de novo* или преобразованную DLBCL или активированную В-клетку (ABC), В-клетку зародышевого центра (GCB) или В-клетку незародышевого центра (не-GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет НХЛ, например, одну или обе из (i) НХЛ низкой степени злокачественности или высокого риска или (ii) фолликулярной (например, объемной, необъемной или распространенной фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования В-клеток. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0024] В различных вариантах осуществления первый цикл дополнительно включает в себя еженедельную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела. В различных вариантах осуществления второй цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления третий цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления последующий цикл дополнительно включает в себя дозу 375 мг антитела к CD20 на м²

площади поверхности тела раз в два месяца. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят субъекту в дозе любого из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м². В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0025] В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и агента к CD47, и антитела к CD20 агент к CD47 вводят субъекту до антитела к CD20. В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и антитела к CD47, и антитела к CD20, антитело к CD20 вводят субъекту до агента к CD47.

[0026] В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает получение субъектом химиотерапии. В различных вариантах осуществления химиотерапия представляет собой гемцитабин, оксалиплатин или комбинацию гемцитабина и оксалиплатина (GEMOX).

[0027] В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит ритуксимаб. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит один, два, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных участков (CDR), содержащих последовательности SEQ ID: 131–136. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fc-область, причем Fc-область содержит C_{H2} последовательность SEQ ID NO: 140 и C_{H3} последовательность SEQ ID NO: 141. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательности SEQ ID: 131–136.

[0028] Кроме того, в настоящем документе описан способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий: последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток, причем определение включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта по меньшей мере 5 процентов CD19 В-клеток+ из общего количества лимфоцитов; введение маглолимаба; и введение субъекту ритуксимаба, причем субъект представляет собой субъекта-человека, который ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии, причем гемобластоз, например гематологическое злокачественное новообразование В-клеток, например злокачественное новообразование CD20+, представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL, причем введение маглолимаба включает (1) введение примиряющей дозы маглолимаба в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1, (2) введение доз маглолимаба 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 8 недель и (3) введение доз маглолимаба 30 мг на кг массы тела раз в две недели, и причем введение ритуксимаба включает (1) введение еженедельной дозы ритуксимаба 375 мг на м² площади поверхности тела в течение 4 недель и последующее (2) введение ритуксимаба 375 мг на м² площади поверхности тела раз в месяц. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0029] Кроме того, в настоящем документе описан способ, включающий: определение наличия В-клеток у субъекта с гемобластозом на основании того, не превышало ли последнее получение терапии к CD20 пороговое значение времени, причем последнее получение терапии к CD20, которое превышает пороговое

значение времени, указывает на наличие В-клеток у субъекта, причем наличие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект, вероятно, реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и 2) ритуксимаб, причем отсутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект вряд ли реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и 2) ритуксимаб.

[0030] Кроме того, в настоящем документе описан способ, включающий: получение образца от субъекта с гемобластозом; определение наличия В-клеток у субъекта путем выполнения анализа полученного образца у субъекта, причем наличие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект, вероятно, реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и 2) ритуксимаб, причем отсутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект вряд ли реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и 2) ритуксимаб. В различных вариантах осуществления образец, полученный от субъекта, представляет собой образец периферической крови.

[0031] Кроме того, в настоящем документе описан способ, включающий: последующее или предваряющее получение набора данных, содержащего информацию, указывающую на наличие В-клеток у субъекта с гемобластозом, причем информация, указывающая на наличие В-клеток у субъекта с гемобластозом, включает одно из следующего: количество В-клеток у субъекта; процент В-клеток из общего количества лимфоцитов у субъекта; количество дней, в течение которых субъект получал терапию к CD20, наличие или отсутствие терапии к CD20 у субъекта; определение наличия у субъекта В-клеток с гемобластозом с помощью набора данных; и получение лечения субъектом с гемобластозом. В различных вариантах осуществления последующее или предваряющее получение набора данных включает последующее или предваряющее выполнение по меньшей мере одного анализа, выбранного из проточной цитометрии, панели устойчивости В-клеток, ИФА, иммуногистохимической микроскопии, профилирования РНК, секвенирования РНК, детекции на основе массива РНК, ОТ-ПЦР, нозерн-блоттинга, секвенирования иммуноглобулина, вестерн-блоттинга, метода иммуноферментных пятен или иммунофлуоресцентной микроскопии. В различных вариантах осуществления информация в наборе данных содержит любое из количества В-клеток в образце, полученном от субъекта, или в процентах В-клеток в образце, полученном от субъекта, и причем определение наличия у субъекта В-клеток включает сравнение информации с пороговым количеством В-клеток.

[0032] В различных вариантах осуществления пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов В-клеток от общей популяции лимфоцитов. В различных вариантах осуществления пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия В-клеток. В различных вариантах осуществления пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере 1 В-клетку на микролитр. В различных вариантах осуществления пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере 40 В-клеток на микролитр. В различных вариантах осуществления В-клетки представляют собой одну из CD19+ В-клеток или CD20+ В-клеток. В различных вариантах осуществления В-клетки представляют собой CD19+ В-клетки и CD20+ В-клетки.

[0033] В различных вариантах осуществления информация в наборе данных содержит значение времени, в течение которого субъект ранее получал терапию к CD20, и причем определение наличия у субъекта В-

клеток включает определение того, превышает ли количество времени, в течение которого субъект получал ранее лечение антителом к CD20, пороговое значение времени. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет по меньшей мере 4 недели. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 недель.

[0034] В различных вариантах осуществления информация в наборе данных содержит наличие или отсутствие терапии к CD20 у субъекта и причем определение наличия у субъекта В-клеток включает определение отсутствия лечения антителом к CD20 у субъекта. В различных вариантах осуществления определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта терапии к CD20 ниже значения пороговой концентрации. В различных вариантах осуществления пороговая концентрация терапии к CD20 представляет собой предел количественного определения анализа обнаружения, применяемого для обнаружения наличия терапии к CD20. В различных вариантах осуществления анализ обнаружения, применяемый для обнаружения наличия терапии к CD20, представляет собой одно из иммуноанализа, метода иммуноферментных пятен, флуороскота, анализа на основе проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, масс-спектрометрии LC или поверхностного плазмонного резонанса. В различных вариантах осуществления ранее получаемая терапия к CD20 содержит ритуксимаб.

[0035] В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой рецидивирующий или рефрактерный DLBCL. В различных вариантах осуществления субъект ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии. В различных вариантах осуществления гемобластоз, например гематологическое злокачественное новообразование В-клеток, например злокачественное новообразование CD20+, представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ). В различных вариантах осуществления гемобластоз представляет собой одно из неходжкинской лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза/малого лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазматической лимфомы, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, неклассифицированной В-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза или посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ).

[0036] В различных вариантах осуществления введение лечения включает введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и введение субъекту антитела к CD20. В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит реагент SIRP α . В различных вариантах осуществления реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая связывается с CD47. В различных вариантах осуществления реагент SIRP α представляет собой высокоаффинный реагент SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит антитело к CD47 или антитело к SIRP α . В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит магорлимаб (Hu5F9-G4). В различных вариантах осуществления агент к CD47 содержит по меньшей мере одно из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и

7E11-G4. В различных вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитело к SIRP α , содержащее по меньшей мере одно из FSI-189 (GS-0189), S-004, BI765063, ADU1805 и CC-9525.

[0037] В различных вариантах осуществления субъект ранее получал терапию к CD20, и причем каждое введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и каждое введение антитела к CD20 происходит не менее чем через 28 дней после того, как субъект предварительно получал терапию к CD20. В различных вариантах осуществления агент к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10–30, 20–30, 10, 15, 20, 30, 45, 60 или 100 мг на кг массы тела. В различных вариантах осуществления агент к CD47 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0038] В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к CD47, и причем антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, содержащем примиряющую дозу по меньшей мере 1 мг или в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) на кг массы тела в день 1 и дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю, начиная с дня 8 в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 4 недель. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели. В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в последующем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели. В различных вариантах осуществления последующий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+, например, индолентную или агрессивную лимфому, например, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обеими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому, неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), например, *de novo* или преобразованную DLBCL или активированную В-клетку (ABC), В-клетку зародышевого

центра (GCB) или В-клетку незародышевого центра (не-GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет НХЛ, например, одну или обе из (i) НХЛ низкой степени злокачественности или высокого риска или (ii) фолликулярной (например, объемной, необъемной или распространенной фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования В-клеток. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0039] В различных вариантах осуществления первый цикл дополнительно включает в себя еженедельную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела. В различных вариантах осуществления второй цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления третий цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности. В различных вариантах осуществления последующий цикл дополнительно включает в себя дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела раз в два месяца. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 вводят субъекту в дозе любого из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м². В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и антитела к CD47, и антитела к CD20 агент к CD47 вводят субъекту до антитела к CD20. В различных вариантах осуществления в дни введения субъекту и агента к CD47, и антитела к CD20 антитело к CD20 вводят субъекту до агента к CD47. В различных вариантах осуществления способ дополнительно включает получение субъектом химиотерапии. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0040] В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к SIRP α . В различных вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят субъекту в дозе любого из по меньшей мере 10 мг, по меньшей мере 30 мг или по меньшей мере 100 мг каждые две недели в течение 9 месяцев. В различных вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят субъекту в дозе любого из по меньшей мере 100 мг, по меньшей мере 200 мг, по меньшей мере 400 мг или по меньшей мере 800 мг каждые две недели в течение 9 месяцев. В различных вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят в комбинации с 375 мг на м² площади поверхности антитела к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+, например, индолентную или агрессивную лимфому, например, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обоими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому,

неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), например, *de novo* или преобразованную DLBCL или активированную В-клетку (ABC), В-клетку зародышевого центра (GCB) или В-клетку незародышевого центра (не-GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет НХЛ, например, одну или обе из (i) НХЛ низкой степени злокачественности или высокого риска или (ii) фолликулярной (например, объемной, необъемной или распространенной фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования В-клеток. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0041] В различных вариантах осуществления агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , представляет собой антитело к SIRP α . В различных вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 3 мг или по меньшей мере 10 мг в день 1, и дозу по меньшей мере 100 мг или по меньшей мере 200 мг раз в две недели, начиная с дня 15, в течение 9 месяцев. В различных вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят в комбинации с 375 мг на м² площади поверхности антитела к CD20, начиная с дня 15, в течение 9 месяцев. В некоторых вариантах осуществления антитело к SIRP α вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 вводят внутривенно. В различных вариантах осуществления субъект имеет В-клеточный гемобластоз, например, злокачественное новообразование CD20+, например, индолентную или агрессивную лимфому, например, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обеими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому, неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). В некоторых вариантах осуществления субъект имеет диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), например, *de novo* или преобразованную DLBCL или активированную В-клетку (ABC), В-клетку зародышевого центра (GCB) или В-клетку незародышевого центра (не-GCB) DLBCL. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет НХЛ, например, одну или обе из (i) НХЛ низкой степени злокачественности или высокого риска или (ii) фолликулярной (например, объемной, необъемной или распространенной фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рецидивирующую или

рефрактерную форму гематологического злокачественного новообразования В-клеток. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[0042] В различных вариантах осуществления химиотерапия представляет собой гемцитабин, оксалиплатин или комбинацию гемцитабина и оксалиплатина (GEMOX).

[0043] В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит ритуксимаб. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит один, два, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных участков (CDR), содержащих последовательности SEQ ID: 131–136. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fc-область, причем Fc-область содержит C_{H2} последовательность SEQ ID NO: 140 и C_{H3} последовательность SEQ ID NO: 141. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательности SEQ ID: 131–136.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ВИДОВ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0044] Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятными после прочтения следующего описания и прилагаемых графических материалов, причем:

[0045] На Фигуре (ФИГ.) 1 представлен пример последовательности операций для определения соответствия субъекта с гемобластом критериям для получения лечения к CD47 в соответствии с вариантом осуществления.

[0046] На ФИГ. 2 представлена схема структуры исследования для следующего: Фазы 1b/2 исследования Nu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой. Примирующая доза магролимаба (1 мг/кг) применялась для смягчения анемии мишени с повышением поддерживающей дозы от 10 до 30 мг/кг в комбинации с ритуксимабом в стандартной схеме 3 + 3.

[0047] На ФИГ. 3 показано применение процентного содержания CD19+ В-клеток и ритуксимаба в качестве показателя наличия CD20+ В-клеток.

[0048] На ФИГ. 4 показаны идентифицированные переменные, которые влияют на показатели ответа у пациентов, участвующих в испытаниях фазы 1b/2.

[0049] На ФИГ. 5 представлена столбчатая диаграмма, изображающая наилучший общий ответ у пациентов с отрицательным результатом на CD19 В-клетки.

[0050] На ФИГ. 6 представлен график, изображающий наилучший общий ответ пациентов на основании процентной доли CD19+ В-клеток в периферической крови пациентов.

[0051] На ФИГ. 7 представлен график, изображающий наилучший общий ответ пациентов на основании абсолютного количества CD19+ В-клеток в периферической крови пациентов.

[0052] На ФИГ. 8 представлены показатели ответа пациентов, участвующих в исследовании фазы 1b/2, до и после применения критериев приемлемости в отношении наличия CD19+ В-клеток.

[0053] На ФИГ. 9 показаны круговые диаграммы, изображающие наилучший общий ответ пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой или фолликулярной лимфомой на основании наличия или отсутствия CD20+ В-клеток у пациентов.

[0054] На ФИГ. 10 показана частота ответов у сокращенной группы пациентов, участвующих в испытаниях фазы 1b/2, причем, по оценкам, у каждого из пациентов в сокращенной группе есть CD20+ В-клетки.

[0055] На ФИГ. 11А и 11В представлены результаты, описывающие Н-показатель CD20, который можно применять в качестве прямого измерения наличия или отсутствия CD20+ В-клеток.

[0056] На ФИГ. 12А и 12В показаны результаты лечения двух пациентов с профилями CD20+ CD19+ или CD20– CD19+, подтвержденными с помощью иммуногистохимии.

[0057] На ФИГ. 13 показан наилучший общий ответ пациентов на основании количества дней, в течение которых пациенты получали терапию к CD20.

[0058] На ФИГ. 14А и 14В показано снижение экспрессии CD20 после лечения, включающего терапию к CD20, например, ритуксимабом.

[0059] На ФИГ. 15А и 15В показано изменение экспрессии CD20 у отдельных пациентов с DLBCL при скрининге и после лечения.

[0060] На ФИГ. 16 показана корреляция между временем, когда пациент получал терапию к CD20, и абсолютным количеством CD19 В-клеток, присутствующих у пациента.

[0061] На ФИГ. 17 показана корреляция между временем, когда пациент получал терапию к CD20, и процентом CD19 В-клеток, присутствующих у пациента.

[0062] На ФИГ. 18 показана корреляция между концентрацией ритуксимаба у пациента (например, как показатель фармакокинетики ритуксимаба) и процентом CD19 В-клеток, присутствующих у пациента.

[0063] На ФИГ. 19 показана корреляция между наличием или отсутствием ритуксимаба у пациента и процентом CD19 В-клеток, присутствующих у пациента.

[0064] На ФИГ. 20 показана корреляция между концентрацией ритуксимаба у пациента и наличием или отсутствием CD19 В-клеток, присутствующих у пациента.

[0065] На ФИГ. 21А показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в CD45+ клетках периферической крови с течением времени после перехода от дозирования Hu5F9-G4 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W).

[0066] На ФИГ. 21В показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в клетках костного мозга CD45+ с течением времени после перехода от еженедельного дозирования Hu5F9-G4 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0067] В настоящем документе описаны способы лечения субъекта с гемобластомом путем определения соответствия субъекта критериям приемлемости для получения лечения на основании определения наличия В-клеток у субъекта, и дальнейшего лечения субъекта агентом к CD47 (например, магролимабом) отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными агентами, такими как агент к CD20 (например, ритуксимаб).

[0068] Перед описанием настоящих способов и композиций следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретным описанным способом или композицией, поскольку они, как известно, могут варьироваться. Следует также понимать, что терминология, применяемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0069] Когда указан диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если контекст явно не указывает иное, между верхним и нижним пределами этого диапазона также конкретно описано. Каждый меньший диапазон между любым установленным значением или промежуточным значением в указанном диапазоне и любым другим установленным или промежуточным значением в указанном диапазоне охватывается настоящим изобретением. Верхний и нижний предел этих меньших диапазонов могут независимо быть включены или исключены в диапазоне, и каждый диапазон, в котором либо один, либо оба предела включены в меньшие диапазоны, также охватываются настоящим изобретением, причем субъект имеет любой конкретный исключенный предел в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие один или оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

[0070] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут быть применены на практике или в испытании настоящего изобретения, в настоящее время описаны некоторые потенциальные и предпочтительные способы и материалы. Все упомянутые в настоящем документе публикации включены в настоящий документ качестве ссылки для раскрытия и описания способов и/или материалов, в связи с которыми приведены публикации. Следует понимать, что настоящее изобретение заменяет любое описание включенной публикации в той степени, в которой существует противоречие.

[0071] Как будет очевидно специалистам в данной области техники после прочтения настоящего описания, каждый из отдельных вариантов осуществления, описанных и проиллюстрированных в настоящем документе, имеет отдельные компоненты и признаки, которые можно легко отделить или объединить с признаками любого из других нескольких вариантов осуществления без отступления от объема или сущности настоящего изобретения. Любой указанный способ может быть осуществлен в указанном порядке или в любом другом порядке, который является логически возможным.

[0072] Следует отметить, что применяемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «клетку» включает множество таких клеток, а ссылка на «пептид» включает ссылку на один или более пептидов и их эквивалентов, например полипептиды, известные специалистам в данной области техники, и так далее.

[0073] Публикации, описанные в настоящем документе, приведены исключительно для их описания до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не должно быть истолковано как допущение того, что настоящее изобретение не может быть датировано ранее такой публикации в силу

предшествующего изобретения. Кроме того, указанные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, которые могут потребовать независимого подтверждения.

Определения

[0074] Термин «агент к CD47» или «агент, который обеспечивает блокировку CD47» относится к любому агенту, который снижает связывание CD47 (например, на клетке-мишени) с лигандом CD47, таким как SIRP α (например, на фагоцитарной клетке). Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих реагентов к CD47 включают реагенты SIRP α , включая, помимо прочего, высокоаффинные полипептиды SIRP α , антитела к SIRP α , растворимые полипептиды CD47 и антитела к CD47 или фрагменты антител. В некоторых вариантах осуществления подходящий агент к CD47 (например, антитело к CD47, реагент SIRP α и т. д.) специфически связывается с CD47 для снижения связывания CD47 с SIRP α . Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело к CD47 специфически связывается с CD47 и снижает взаимодействие между CD47 на одной клетке (например, инфицированной клетке) и SIRP α на другой клетке (например, фагоцитарной клетке). В некоторых вариантах осуществления подходящее антитело к CD47 не активирует CD47 при связывании. Некоторые антитела к CD47 не снижают связывание CD47 с SIRP α , и такое антитело может называться «неблокирующим антителом к CD47». Подходящее антитело к CD47, которое представляет собой «агент к CD47», может называться «антителом, блокирующим CD47». Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих антител включают клоны B6H12, 5F9, 8B6 и C3 (например, описанные в международной патентной публикации WO2011143624, опубликованной 19 января 2012 г., в настоящем документе специально включены посредством ссылки). Подходящие антитела к CD47 включают полностью человеческие, гуманизированные или химерные версии таких антител. Гуманизированные антитела (например, Hu5f9-G4) особенно пригодны для применения *in vivo* у людей из-за их низкой антигенности. Подобным образом канинизированные, фелинизированные и т. д. антитела особенно полезны для применения у собак, кошек и других видов соответственно. Представляющие интерес антитела включают гуманизированные антитела или канинизированные, фелинизированные, лошадиные, бычьи, свиные и т. д. антитела и их варианты.

[0075] В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 не активирует CD47 при связывании.

[0076] Когда CD47 активируется, может наблюдаться процесс, связанный с апоптозом (т. е. запрограммированная гибель клеток) (Manna and Frazier, *Cancer Research*, 64, 1026-1036, Feb. 1 2004) Таким образом, в некоторых вариантах осуществления агент к CD47 не прямо индуцирует гибель клетки, экспрессирующей CD47.

[0077] Некоторые патогены (например, вирус оспы, вирус миксомы, вирус оспы оленей, вирус оспы свиней, вирус оспы коз, вирус оспы овец и т. д.) экспрессируют аналог CD47 (т. е. миметик CD47) (например, белок M128L), который действует как вирулентный фактор, способствующий инфекции (Cameron et al., *Virology*, 2005 Jun 20;337(1):55-67), и некоторые патогены индуцируют экспрессию эндогенной CD47 в клетке-хозяине. Таким образом, клетки, инфицированные патогеном, экспрессирующим аналог CD47, могут экспрессировать патогеновый аналог CD47 либо исключительно, либо в комбинации с эндогенной CD47. Этот механизм позволяет патогену увеличивать экспрессию CD47 (посредством экспрессии аналога CD47) в инфицированной клетке с повышением уровня эндогенного CD47 или без него. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 (например, антитело к CD47,

реагент SIRP α , антитело SIRP α , растворимый полипептид CD47 и т. д.) может снижать связывание аналога CD47 (т. е. имитатор CD47) с SIRP α . В некоторых случаях подходящий агент к CD47 (например, реагент SIRP α , антитело к CD47 и т. д.) может связывать аналог CD47 (т. е. имитатор CD47) для снижения связывания аналога CD47 с SIRP α . В некоторых случаях подходящий агент к CD47 (например, антитело к SIRP α , растворимый полипептид CD47 и т. д.) может связываться с SIRP α . Подходящий агент к CD47, который связывает SIRP α , не активирует SIRP α (например, в фагоцитарной клетке, экспрессирующей SIRP α). Агент к CD47 можно применять в любом из способов, предложенных в настоящем документе, когда патоген представляет собой патоген, который обеспечивает аналог CD47. Другими словами, используемый в настоящем документе термин «CD47» охватывает CD47, а также аналоги CD47 (т. е. имитаторы CD47).

[0078] Реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая является достаточной для связывания CD47 с распознаваемой аффинностью, которая обычно находится между сигнальной последовательностью и трансмембранным доменом, или его фрагментом, который сохраняет активность связывания. Подходящий реагент SIRP α уменьшает (например, блокирует, предотвращает и т. д.) взаимодействие между нативными белками SIRP α и CD47. Реагент SIRP α обычно содержит по меньшей мере d1 домен SIRP α . В некоторых вариантах осуществления реагент SIRP α представляет собой слитый белок, например, слитый в рамке со вторым полипептидом. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид способен увеличивать размер слитого белка, например, так, что слитый белок не будет быстро выводиться из кровотока. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является частью или целым Fc-участком иммуноглобулина. Область Fc способствует фагоцитозу, обеспечивая сигнал «съешь меня», который усиливает блокировку сигнала «не ешь меня», обеспечиваемого высокоаффинным реагентом SIRP α . В других вариантах осуществления второй полипептид представляет собой любой подходящий полипептид, который по существу аналогичен Fc, например, обеспечивает увеличенный размер, мультимеризационные домены и/или дополнительное связывание или взаимодействие с молекулами Ig.

[0079] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый агент к CD47 представляет собой «высокоаффинный реагент SIRP α », который включает полипептиды, производные от SIRP α , и их аналоги. Высокоаффинные реагенты SIRP α описаны в международной заявке PCT/US13/21937 и WO2013109752A1, каждая из которых специально включена в настоящий документ путем ссылки. Высокоаффинные реагенты SIRP α представляют собой варианты нативного белка SIRP α . В некоторых вариантах осуществления высокоаффинный реагент SIRP α является растворимым, причем полипептид не содержит трансмембранный домен SIRP α и содержит по меньшей мере одно изменение аминокислоты относительно последовательности SIRP α дикого типа, и причем изменение аминокислоты повышает аффинность связывания полипептида SIRP α с CD47, например, путем уменьшения скорости отклонения по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 500 раз или более.

[0080] Высокоаффинный реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая является достаточной для связывания CD47 с распознаваемой аффинностью, например, высокой аффинностью, которая обычно находится между сигнальной последовательностью и трансмембранным доменом, или его фрагментом, который сохраняет активность связывания. Высокоаффинный реагент SIRP α обычно содержит по меньшей мере d1 домен SIRP α с модифицированными аминокислотными остатками для повышения

аффинности. В некоторых вариантах осуществления вариант SIRP α по настоящему изобретению представляет собой слитый белок, например, слитый в рамке со вторым полипептидом. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид способен увеличивать размер слитого белка, например, так, что слитый белок не будет быстро выводиться из кровотока. В некоторых вариантах осуществления второй полипептид является частью или целым Fc-участком иммуноглобулина. Аминокислотные замены, обеспечивающие повышенную аффинность, локализованы в домене d1, и, таким образом, реагенты SIRP α с высокой аффинностью содержат домен d1 человеческого SIRP α с по меньшей мере одной аминокислотной заменой относительно последовательности дикого типа в домене d1. Такой высокоаффинный реагент SIRP α необязательно содержит дополнительные аминокислотные последовательности, например, последовательности Fc антитела; части белка человеческого SIRP α дикого типа, отличного от домена d1, включая, помимо прочего, остатки 150–374 нативного белка или его фрагментов, обычно фрагментов, смежных с доменом d1; и т. п. Реагенты SIRP α с высокой аффинностью могут представлять собой мономерные или мультимерные, т. е. димер, тример, тетрамер и т. д.

[0081] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый агент к CD47 представляет собой антитело, которое специфически связывается с SIRP α (т. е. антителом к SIRP α) и уменьшает взаимодействие между CD47 на одной клетке (например, инфицированной клетке) и SIRP α на другой клетке (например, фагоцитарной клетке). Подходящие антитела к SIRP α могут связываться с SIRP α без активации или стимуляции передачи сигналов через SIRP α , поскольку активация SIRP α будет ингибировать фагоцитоз. Вместо этого подходящие антитела к SIRP α облегчают преимущественный фагоцитоз, вызванный клетками, по сравнению с нормальными клетками. Те клетки, которые экспрессируют более высокие уровни CD47 (например, инфицированные клетки) по сравнению с другими клетками (не инфицированными клетками), будут предпочтительно фагоцитозными. Таким образом, подходящее антитело к SIRP α специфически связывается с SIRP α (без активации/стимуляции достаточного количества сигнального ответа для ингибирования фагоцитоза) и блокирует взаимодействие между SIRP α и CD47. Подходящие антитела к SIRP α включают в себя полностью человеческие, гуманизированные или химерные версии таких антител. Гуманизированные антитела особенно полезны для применения *in vivo* у людей из-за их низкой антигенности. Подобным образом канинизированные, фелинизированные и т. д. антитела особенно полезны для применения у собак, кошек и других видов соответственно. Представляющие интерес антитела включают гуманизированные антитела или канинизированные, фелинизированные, лошадиные, бычьи, свиные и т. д. антитела и их варианты.

[0082] Используемый в настоящем документе термин «антитело» включает ссылку на молекулу на основе иммуноглобулина, иммунологически вступающую в реакцию с конкретным антигеном (например, cD47), и включает как поликлональные, так и моноклональные антитела. Термин также включает генетически сконструированные формы, такие как химерные антитела (например, гуманизированные мышьиные антитела) и гетероконъюгатные антитела. Термин «антитело» также включает антигенсвязывающие формы антител, включая фрагменты со способностью связывания с антигеном (например, Fab', F(ab')₂, Fab, Fv и rIgG). Термин также относится к рекомбинантным одноцепочечным Fv-фрагментам (scFv). Термин «антитело» также включает двухвалентные или биспецифические молекулы, диатела, триатела и тетраатела. Дополнительное описание термина антитело приведено ниже.

[0083] Используемое в настоящем документе «антитело к CD47» относится к любому антителу, которое снижает связывание CD47 (например, на клетке-мишени) с лигандом CD47, таким как SIRP α (например, на фагоцитарной клетке). Не имеющие ограничительного характера примеры более подробно описаны ниже и включают, помимо прочего, Hu5F9-G4. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый агент к CD47 представляет собой антитело, которое специфически связывается с CD47 (т. е. антителом к CD47) и уменьшает взаимодействие между CD47 на одной клетке (например, инфицированной клетке) и SIRP α на другой клетке (например, фагоцитарной клетке). В некоторых вариантах осуществления подходящее антитело к CD47 не активирует CD47 при связывании. Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих антител включают клоны B6H12,5F9,8B6 и C3 (например, описанные в международной патентной публикации WO 2011/143624, в настоящем документе специально включены посредством ссылки). Подходящие антитела к CD47 включают полностью человеческие, гуманизированные или химерные версии антител. Гуманизированные антитела (например, Hu5F9-G4) особенно пригодны для применения *in vivo* у людей из-за их низкой антигенности. Подобным образом канинизированные, фелинизированные и т. д. антитела особенно полезны для применения у собак, кошек и других видов соответственно. Интересующие антитела включают гуманизированные антитела или канинизированные, фелинизированные, лошадиные, бычьи, свиные и т. д. антитела и их варианты.

[0084] Используемые в настоящем документе термины «Hu5F9-G4», «5F9» и «маглолимаб» используются взаимозаменяемо и относятся к примеру антитела к CD47, которое можно вводить субъекту, индивидууму или пациенту, как описано ниже, для лечения гемобластоза.

[0085] Термин «пациент» для целей настоящего изобретения включает как людей, так и других животных, в частности млекопитающих, включая домашних животных и лабораторных животных, например мышей, крыс, кроликов, и т. д. Таким образом, способы применимы как к терапии человека, так и в области ветеринарии. В одном варианте осуществления пациент представляет собой млекопитающее, предпочтительно примата. В других вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

[0086] Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения млекопитающего, оцениваемого для получения терапии и/или лечения. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» включают, без ограничений, индивидуумов с раком. Субъекты могут представлять собой человека, но также включают других млекопитающих, в частности млекопитающих, подходящих в качестве лабораторных моделей для исследования заболеваний человека, например мышей, крыс, т. д.

[0087] Термин «образец» по отношению к пациенту включает в себя кровь и другие образцы жидкого происхождения, образцы твердых тканей, такие как образцы биопсии или ткани, или клетки, полученные из них, а также их результаты. Это определение также включает образцы, которые подвергались каким-либо манипуляциям после их получения, например, путем обработки реагентами; промывки; или обогащения определенных популяций клеток, таких как раковые клетки. Определение также включает образец, который был обогащен конкретными типами молекул, например, нуклеиновыми кислотами, полипептидами, и т. д. Термин «биологический образец» охватывает клинический образец, а также включает ткань, полученную хирургической резекцией, ткань, полученную биопсией, клетки в культуре, супернатанты клеток, клеточные лизаты, образцы ткани, органы, костный мозг, кровь, плазму, сыворотку

и т. п. «Биологический образец» включает образец, полученный из раковой клетки пациента, например, образец, содержащий полинуклеотиды и/или полипептиды, полученные из раковой клетки пациента (например, клеточный лизат или другой экстракт клеток, содержащий полинуклеотиды и/или полипептиды); и образец, полученный от пациента и содержащий раковые клетки. Биологический образец, содержащий раковую клетку у пациента, также может включать нераковые клетки.

[0088] Термин «диагностика» используется в настоящем документе для обозначения идентификации молекулярного или патологического состояния, заболевания или состояния, такого как идентификация молекулярного субтипа рака молочной железы, рака предстательной железы или рака другого типа.

[0089] Термин «прогноз» применяется в настоящем документе для обозначения прогноза вероятности гибели или прогрессирования рака, включая рецидивы, метастатическое распространение и лекарственное сопротивление неопластического заболевания, такого как лимфома. Используемый в настоящем документе термин «прогнозирование» относится к действию облучения или оценки на основании наблюдения, опыта или научных суждений. В одном примере врач может прогнозировать вероятность выживания пациента после хирургического удаления первичной опухоли и/или химиотерапии в течение определенного периода времени без рецидива рака.

[0090] Используемые в настоящем документе термины «терапия», «лечение» и т. п. относятся к введению агента или осуществлению процедуры в целях получения эффекта. Эффект может быть терапевтическим с точки зрения осуществления частичного или полного излечения заболевания и/или симптомов заболевания. Используемый в настоящем документе термин «терапия» или «лечение» может включать лечение опухоли у млекопитающего, в частности у человека, и включает, помимо прочего, ингибирование заболевания, т. е. остановку его развития; и облегчение заболевания, т. е., вызывая регрессию заболевания.

[0091] Лечение может относиться к любым показателям успешной терапии или улучшения состояния при раке, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как снижение заболеваемости; ремиссия; уменьшение симптомов или обеспечение состояния заболевания более переносимым для пациента; замедление скорости ухудшения или прогрессирования заболевания; или получения менее ослабляющей конечной точки ухудшения. Терапия или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая результаты осмотра врачом. Термин «терапевтический эффект» относится к уменьшению, устранению или профилактике заболевания, симптомам заболевания или побочным эффектам заболевания у субъекта.

[0092] Термины «в комбинации с», «комбинированная терапия» и «комбинированный лекарственный препарат» в определенных вариантах осуществления относятся к параллельному введению пациенту агентов, описанных в настоящем документе. При введении в комбинации каждый компонент можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический эффект.

[0093] Термин «сопутствующее введение» активных агентов в способах, описанных в настоящем документе, означает введение реагентов в такое время, когда агенты будут оказывать терапевтическое действие одновременно. Такое сопутствующее введение может включать одновременное (т. е. совместное), предшествующее или последующее введение агентов.

[0094] Используемый в настоящем документе термин «коррелирующий» или «коррелирует с» и подобные термины относятся к статистической ассоциации между случаями двух событий, причем события включают числа, наборы данных и т. п. Например, когда события связаны с числами, положительная корреляция (также называемая в настоящем документе «прямой корреляцией») означает, что по мере увеличения одного увеличивается и другое значение. Отрицательная корреляция (также называемая в настоящем документе «обратной корреляцией») означает, что по мере увеличения одного уменьшаются другие значения.

[0095] Термин «единица дозы» или «доза» относится к физически дискретным единицам, подходящим в виде единичных доз для конкретного субъекта, подлежащего лечению. Каждая доза может содержать предварительно определенное количество активного(-ых) соединения(-й), рассчитанное(-ых) для получения требуемого терапевтического(-их) эффекта(-ов) в сочетании с фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных форм единицы дозы может быть продиктована (а) уникальными характеристиками активного(-ых) соединения(-й) и конкретным терапевтическим(-и) эффектом(-ами), которые должны быть достигнуты, и (б) ограничениями, присущими технологии составления такого(-их) активного(-ых) соединения(-й).

[0096] Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для лечения этого заболевания.

Антитела

[0097] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела или антител, т. е. введение антитела к CD47, и, в некоторых вариантах осуществления, введение дополнительного антитела. Выбор антител может быть основан на различных критериях, включая селективность, аффинность, цитотоксичность, и т. д. Фраза «специфически (или выборочно) связывается с антителом или «специфически (или избирательно) иммунореактивный с» при упоминании белка или пептида, относится к реакции связывания, которая является определителем присутствия белка в гетерогенной популяции белков и других биологических препаратов. Таким образом, в назначенных условиях иммунологического анализа указанные антитела связываются с конкретными белковыми последовательностями, по меньшей мере в два раза превышающими фоновый уровень, а чаще более чем в 10–100 раз больше, чем фоновый уровень. В целом, антитела по настоящему изобретению связывают антигены на поверхности клеток-мишеней в присутствии эффекторных клеток (таких как естественные киллерные клетки или макрофаги). Fc-рецепторы на эффекторных клетках распознают связанные антитела.

[0098] Антитело, иммунологически реагирующее с конкретным антигеном, может быть сгенерировано рекомбинантными способами, такими как селекция библиотек рекомбинантных антител в фаге или аналогичных векторах, или путем иммунизации животного антигеном или ДНК, кодирующей антиген. Способы получения поликлональных антител известны специалисту в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления антитела могут представлять собой моноклональные антитела. Моноклональные антитела могут быть получены с помощью способов гибридомы. В способе гибридомы соответствующее животное-хозяин обычно иммунизируют иммунизирующим агентом для выявления лимфоцитов, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, которые будут специфически связываться с иммунизирующим агентом. Альтернативно, лимфоциты могут быть иммунизированы *in*

vitro. Затем лимфоциты слиты с иммортализованной клеточной линией с помощью подходящего конденсирующего агента, такого как полиэтиленгликоль, с образованием клетки гибридомы.

[0099] Человеческие антитела могут быть получены с помощью различных методов, известных в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея. Аналогично, антитела человека могут быть получены путем введения локусов иммуноглобулинов человека трансгенным животным, например мышам, у которых частично или полностью инактивированы эндогенные гены иммуноглобулина. При контрольном заражении наблюдается продукция человеческих антител, которая во всех отношениях очень похожа на таковую у людей, включая перестройку генов, сборку и репертуар антител.

[00100] Антитела также существуют в виде ряда хорошо охарактеризованных фрагментов, полученных при расщеплении различными пептидазами. Таким образом, пепсин расщепляет антитело ниже дисульфидных связей в шарнирной области с образованием $F(ab)'_2$, димера Fab, который сам представляет собой легкую цепь, соединенную с V_H-C_{H1} дисульфидной связью. $F(ab)'_2$ может быть восстановлен в мягких условиях для разрыва дисульфидной связи в шарнирной области, тем самым превращая димер $F(ab)'_2$ в мономер Fab'. Мономер Fab' по существу представляет собой Fab с частью шарнирной области. Хотя различные фрагменты антител определены с точки зрения расщепления интактного антитела, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие фрагменты могут быть синтезированы *de novo* либо химически, либо с помощью методики рекомбинантной ДНК. Таким образом, используемый в настоящем документе термин «антитело» также включает фрагменты антител, либо полученных путем модификации целых антител, либо фрагменты, синтезированные *de novo* с помощью методологий рекомбинантной ДНК (например, одноцепочечный Fv), либо фрагменты, идентифицированные с помощью библиотек фагового дисплея.

[00101] Термин «гуманизованное антитело» представляет собой молекулу иммуноглобулина, которая содержит минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения. Гуманизованные антитела включают человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из определяющей комплементарности области (CDR) реципиента заменены остатками из CDR вида, отличного от человека (донорное антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющие требуемую специфичность, аффинность и емкость. В некоторых случаях каркасные остатки Fv иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Гуманизованные антитела также могут содержать остатки, которые не встречаются ни в антителе-реципиенте, ни в импортированных последовательностях CDR или каркасных последовательностях. Как правило, гуманизованное антитело будет содержать по существу все из по меньшей мере одного, и, как правило, двух переменных доменов, в которых все или по существу все области CDR соответствуют областям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, и все или по существу все каркасные (FR) области являются областями консенсусной последовательности человеческого иммуноглобулина. Оптимально гуманизованное антитело также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно у иммуноглобулина человека.

[00102] Антитела, представляющие интерес, могут быть протестированы на их способность индуцировать ADCC (антителозависимую клеточную цитотоксичность), ADCP (антителозависимый клеточный фагоцитоз) или комплементзависимую цитотоксичность (CDC). Активность ADCC, ассоциированного с антителом, можно контролировать и количественно оценивать посредством

обнаружения либо высвобождения метки, либо лактатдегидрогеназы из лизированных клеток, либо обнаружения сниженной жизнеспособности клеток-мишеней (например, анализ аннексина). Анализы на апоптоз можно проводить с помощью анализа концевое мечения дигоксигенин-11-dUTP, опосредованного терминальной дезоксиинуклеотидилтрансферазой (TUNEL) (Lazebnik et al., Nature: 371, 346 (1994)). Цитотоксичность также может быть обнаружена непосредственно с помощью наборов для обнаружения, известных в данной области техники, таких как набор для обнаружения цитотоксичности от Roche Applied Science (Индианаполис, Индиана).

[00103] В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен направленного антитела содержат аминокислотные модификации, которые способствуют увеличению времени полужизни антисвязывающей молекулы в сыворотке. Описаны мутации, которые увеличивают период полужизни антитела. В одном варианте осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат замену метионина на тирозин в положении 252 (нумерация ЕС), замену серина на треонин в положении 254 (нумерация ЕС) и замену треонина на глутаминовую кислоту в положении 256 (нумерация ЕС). См., например, патент США № 7658921. Этот тип мутанта, обозначенный как «мутант YTE», демонстрирует четырехкратное увеличение периода полужизни по сравнению с версиями того же антитела дикого типа (Dall'Acqua, *et al.*, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, *et al.*, Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013)). В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат константный домен IgG, содержащий одну, две, три или более аминокислотных замен аминокислотных остатков в позиции 251–257, 285–290, 308–314, 385–389 и 428–436 (нумерация ЕС). Альтернативно, замены M428L и N434S («LS») могут увеличивать фармакокинетический период полужизни мультиспецифической антигенсвязывающей молекулы. В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на антиген HIV, содержат замену M428L и N434S (нумерация ЕС). В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на HIV, содержат мутации T250Q и M428L (нумерация ЕС). В других вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен одной или обеих из тяжелой цепи, нацеленной на CD3, и тяжелой цепи, нацеленной на HIV, содержат мутации H433K и N434F (нумерация ЕС).

[00104] В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержат посттрансляционные и/или аминокислотные модификации, которые повышают эффекторную активность, например, улучшающие связывание FcγIIIa и повышающие антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержат модификации DE (т. е. S239D и I332E по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DEL (т. е. S239D, I332E и A330L по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DA (т. е. S239D, I332E и G236A по нумерации ЕС) в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления Fc-область или Fc-домен антитела содержит модификации DEAL (т. е. S239D, I332E, G236A и A330L по нумерации ЕС) в Fc-области. См., например, патент США № 7 317 091; 7 662 925; 8 039 592; 8 093 357; 8 093 359; 8 383 109; 8 388 955; 8 735 545; 8 858 937; 8 937 158;

9 040 041; 9 353 187; 10 184 000; и 10 584 176. Дополнительные аминокислотные модификации, повышающие эффекторную активность, например, улучшающие связывание Fc γ IIIa и повышающие антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), включают, помимо прочего (нумерация ЕС), F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L; S298A/E333A/K334A; или L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A на первом Fc-домене и D270E/K326D/A330M/K334E на втором Fc-домене. Мутации аминокислот, которые повышают связывание C1q и комплементзависимую цитотоксичность (CDC), включают, помимо прочего (нумерация ЕС), S267E/H268F/S324T или K326W/E333S. Мутации Fc области, которые усиливают эффекторную активность, рассматриваются, например, в работе Wang, *et al.*, *Protein Cell* (2018) 9(1): 63–73; и Saunders, *Front Immunol.* (2019) 10:1296.

[00105] В других вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют модифицированное гликозилирование, которое, например, можно вводить посттрансляционно или посредством генной инженерии. В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент афукозилированы, например, по сайту гликозилирования, присутствующему в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте. Большинство одобренных моноклональных антител представляют собой изотип IgG1, причем два N-связанных биантенарных олигосахарида комплексного типа связаны с Fc-областью. Fc-область осуществляет эффекторную функцию ADCC посредством взаимодействия с лейкоцитарными рецепторами семейства Fc γ R. Афукозилированные моноклональные антитела представляют собой моноклональные антитела, сконструированные таким образом, что олигосахариды в Fc-области антитела не содержат единиц фукозного сахара.

Агенты к CD47

[00106] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтического агента, такого как агент к CD47. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 представляет собой антитело к CD47.

[00107] CD47 представляет собой широко экспрессируемый трансмембранный гликопротеин с одним Ig-подобным доменом и пятью трансмембранными областями, который функционирует как клеточный лиганд для SIRP α со связыванием, опосредованным через NH₂-концевой V-подобный домен SIRP α . SIRP α экспрессируется в основном на миелоидных клетках, включая макрофаги, гранулоциты, миелоидные дендритные клетки (DC), тучные клетки и их предшественники, включая гематопоэтические стволовые клетки. Структурные детерминанты на SIRP α , которые опосредуют связывание CD47, описаны в Lee *et al.* (2007) *J. Immunol.* 179:7741-7750; Hatherley *et al.* (2008) *Mol Cell.* 31(2):266-77; Hatherley *et al.* (2007) *J.B.C.* 282:14567-75; а роль SIRP α *cis* димеризации в связывании CD47 описана в Lee *et al.* (2010) *J.B.C.* 285:37953-63. В соответствии с ролью CD47 в ингибировании фагоцитоза нормальных клеток имеются данные о том, что он временно активируется на гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) и клетках-предшественниках непосредственно до и во время их миграционной фазы, и что уровень CD47 на этих клетках определяет вероятность того, что они поглощены *in vivo*.

[00108] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 содержит Fc-область IgG человека, например константную область IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgG4. В одном варианте осуществления Fc

область IgG представляет собой константную область IgG4. Шарнир IgG4 может быть стабилизирован аминокислотной заменой S241P (see Angal et al. (1993) Mol. Immunol. 30(1):105-108, специально включенный в настоящий документ путем ссылки).

[00109] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 конкурирует с Hu5F9-G4 за связывание с CD47. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 связывается с тем же эпитопом CD47, что и Hu5F9-G4.

[00110] В некоторых вариантах осуществления антитело связывает CD47 человека с KD, меньшей или равной около 1, 1–6, 1–5, 1–4, 1–3, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10×10^9 M, как измерено анализом Biacore.

[00111] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят в дозе 10–30, 20–30, 10, 20 или 30 мг антитела на кг массы тела.

[00112] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 приводит к более чем или равному 90% насыщению рецептора, необязательно, 90–100, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% насыщению рецептора, причем, необязательно, насыщение рецептора измеряют с помощью проточной цитометрии или эквивалентного анализа.

[00113] Антитело к CD47 может быть включено в фармацевтическую композицию с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

[00114] Антитело к CD47 можно вводить внутривенно.

[00115] Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , который включает SIRP α или его часть. Например, агент к CD47 может включать в себя слитый Fc на основе SIRP α . См., например, Kipp Weiskopf, et al. Science 341, 88 (2013), включенный в настоящий документ посредством ссылки.

[00116] Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO2014094122, который полностью включен в настоящий документ посредством для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3, 25 или 26, как описано в WO2014094122; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00117] Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO2017177333, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3 или 8, как описано в WO2017177333; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00118] Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO2016023040, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 78–85, 98–104, 107–113, 116–122, 135–137 или 152–159, как описано в WO2016023040; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00119] Агент к CD47 может включать в себя агент SIRP α , описанный в WO2017027422, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Например, агент SIRP α может включать в себя последовательность SEQ ID NO: 3–34, как описано в WO2017027422; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00120] Дополнительные агенты к CD47 включают, помимо прочего, mAb к CD47 (Vx-1004), mAb к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4;

магролимаб), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX-148, TTI-621, RRx-001, DSP-107, VT-1021, TTI-621, TTI-622, IMM-02, лемзопарлимаб и SGN-CD47M.

[00121] В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 содержит биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 содержит биспецифическое антитело к CD47. Примеры двухспецифических антител, нацеленных на CD47, включают, помимо прочего, IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33). Дополнительные моноспецифические и биспецифические антитела к CD47 включают, помимо прочего, IBI-188, TJC-4, SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, and KD-015.

Антитела к CD47

[00122] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение Hu5F9-G4 антитела к CD47. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к CD47 с последовательностями (легкой цепью, тяжелой цепью, переменной легкой цепью, доменом переменной тяжелой цепи и/или CDR), по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичными последовательностям Hu5f9-G4. В таблице 1 представлена последовательность тяжелой и легкой цепей Hu5f9-G4 антитела (SEQ ID NO: 50 и 51, соответственно) CDR VH и VL в соответствии с определением CDR по Кабаты (SEQ ID NO: 52–57 и 146), CDR VH и VL в соответствии с определением CDR IMGT (SEQ ID NO: 147–152), CDR VH и VL в соответствии с определением Chothia CDR (SEQ ID NO: 153–158), CDR VH и VL в соответствии с определением Honegger CDR (SEQ ID NO: 159–164), и последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей (SEQ ID NO: 144 и 145). Другие подходящие антитела к CD-47 включают клоны B6H12, 5F9, 8B6, C3 и huC3 (например, описанные в международной патентной публикации WO2011143624, в настоящем документе специально включенные посредством ссылки). Переменный домен тяжелой цепи 5F9 представлен в виде SEQ ID NO: 58, и переменный домен легкой цепи 5F9 представлен в виде SEQ ID NO: 59. Переменный домен тяжелой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 60, и переменный домен легкой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 61. Переменный домен тяжелой цепи 8B6 представлен в виде SEQ ID NO: 62, и переменный домен легкой цепи HuB6H12 представлен в виде SEQ ID NO: 63. Домен переменной области тяжелой цепи C3 представлен в виде SEQ ID NO: 64, и домен переменной области легкой цепи C3 представлен в виде SEQ ID NO: 65. Переменные домены тяжелой цепи HuC3 представлены в виде SEQ ID NO: 66 и 67, и домены переменной области легкой цепи HuC3 представлены в виде SEQ ID NO: 68 и 69. Антитело к CD47 может содержать: последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 50 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 51. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 58 и последовательность VL SEQ ID NO: 59. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 60 и последовательность VL SEQ ID NO: 61. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 62 и последовательность VL SEQ ID NO: 63. Антитело к CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 64 и последовательность VL SEQ ID NO: 65. Антитело к

CD47 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 66 или 67 и последовательность VL SEQ ID NO: 68 или 69.

[00123] Вариабельные области тяжелой цепи антитела к CD47 описаны как SEQ ID NO: 5–30, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 31–47 в патентной публикации США US 20140140989, опубликованной 22 мая 2014 г. и международной патентной публикации WO2013119714, опубликованной 15 августа 2013 г., оба из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Подходящие вариабельные домены тяжелой цепи к CD47 представлены в виде SEQ ID NO: 70–95 и вариабельные домены легкой цепи к CD47 представлены в виде SEQ ID NO: 96–112. Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 70–95. Антитело к CD47 может содержать последовательность VL SEQ ID NO: 96–112. Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 70–95 и последовательность VL SEQ ID NO: 96–112.

[00124] Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 113–115. Антитело к CD47 может содержать последовательность VL SEQ ID NO: 116–118. Антитело к CD47 может содержать последовательность VH SEQ ID NO: 113–115 и последовательность VL SEQ ID NO: 116–118.

[00125] Таблица 1

SEQ ID NO		Описание и последовательность
50	Тяжелая цепь Hu5f9-G4 антитела	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN NYNMHW VRQAPGQRLEWMG TIYPGNDDTSYNQKFKDR VTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GGY RAMDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
51	Легкая цепь Hu5f9-G4 антитела	DIVMTQSPSLPVT PGEPASISCRSSQ SIVYSNGNT YL GWY LQKPGQSP QLLIY KVSNRFS GV PDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGS HVPY TFGQ TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
52	Hu5f9-G4 CDR1 VH	NYNMH
53	Hu5f9-G4 CDR2 VH	TIYPGNDDTSYNQKFKD
54	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMDY
55	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQ SIVYSNGNT YL
56	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFS
57	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGS HVPY T
144	Hu5f9-G4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTN NYNMHW VRQAPGQRLEWMG TIYPGNDDTSYNQKFKDR VTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GGY RAMDY WGQGLTVTVSS
145	Hu5f9-G4 VL	DIVMTQSPSLPVT PGEPASISCRSSQ SIVYSNGNT YL GWY LQKPGQSP QLLIY KVSNRFS GV PDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CFQGS HVPY TFGQ TKLEIK
146	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQ SIVYSNGNT YL G
147	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTN YN
148	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDD T
149	Hu5f9-G4 CDR3 VH	ARGGYRAMD Y
150	Hu5f9-G4 CDR1 VL	Q SIVYS NGNT Y
151	Hu5f9-G4 CDR2 VL	K V S
152	Hu5f9-G4 CDR3 VL	F QGS HVPY T
153	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTN Y
154	Hu5f9-G4 CDR2 VH	P GN D
155	Hu5f9-G4 CDR3 VH	G Y RAMD
156	Hu5f9-G4 CDR1 VL	S Q SIVYSNGNT Y
157	Hu5f9-G4 CDR2 VL	K V S

158	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY
159	Hu5f9-G4 CDR1 VH	ASGYTFTNYN
160	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDTSYNQKFKDR
161	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMD
162	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SSQSIVYSNGNTY
163	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFSGVPDR
164	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY

[00126] Дополнительные антитела к CD47 описаны в WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188 и WO2020009725, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Агенты к SIRP α

[00127] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение агента к SIRP α .

[00128] В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой ингибитор SIRP α . Такие ингибиторы включают, помимо прочего, AL-008, RRx-001 и CTX-5861.

[00129] В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитело к SIRP α . Такие антитела включают, помимо прочего, FSI-189, ES-004, BI765063, ADU1805 и CC-95251.

[00130] В некоторых вариантах осуществления агент к SIRP α представляет собой антитело к SIRP α , которое специфически связывается с SIRP α . В некоторых аспектах SIRP α представляет собой SIRP α человека.

[00131] В некоторых вариантах осуществления антитела к SIRP α , предложенные в настоящем документе, специфически связываются с внеклеточным доменом SIRP α . SIRP α может быть экспрессирован на поверхности любой подходящей клетки-мишени. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой профессиональную антигенпредставляющую клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка-мишень представляет собой макрофагу. Антитело может быть подспецифичным для изоформ SIRP α человека. Антитело может быть специфичным для изоформ SIRP α человека.

[00132] В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой 1H9. В определенных вариантах осуществления антитело представляет собой 3C2.

[00133] В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, ингибирует связывание SIRP α с одним или более лигандами SIRP α .

[00134] В определенных аспектах антитело не связывается с SIRP γ . В определенных аспектах антитело по существу не связывается с SIRP γ .

[00135] В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела, предложенный в настоящем документе, конкурирует за связывание с SIRP α с 1H9 и/или 3C2. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела, предложенного в настоящем документе, связывает тот же эпитоп SIRP α , что и такое антитело.

[00136] В некоторых аспектах антитело, раскрытое в настоящем документе, является специфичным для изоформ SIRP α человека. Антитело, описанное в настоящем документе, такое как 1H9, может связываться с множеством изоформ SIRP α человека, включая один или более из V1, V2 и V1/V5. Иллюстративная последовательность V1, показанная в SEQ ID NO:48. Иллюстративная последовательность V2, показанная в SEQ ID NO:49. См. также Polymorphism in Sirpa modulates engraftment of human hematopoietic stem cells. Nature Immunology, 8; 1313, 2007. Антитело, описанное в настоящем документе, может связываться с каждым из изоформ V1 и V2 человека. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформой V1 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформой V2 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. Описанное в настоящем документе антитело может связываться с изоформами V1/V5 SIRP α человека (гетерозиготно). Антитело, описанное в настоящем документе, такое как 1H9, может связываться с несколькими изоформами SIRP α человека, включая каждый из V1, V2 и V1/V5. Такие антитела могут включать 1H9 и 3C2, включая гуманизированные и/или Fc-сконструированные варианты таких антител. 1H9 может связываться с каждым из изоформ V1 и V2 SIRP α человека. 1H9 может связываться с изоформой V1 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. 1H9 может связываться с изоформой V2 SIRP α человека, включая гомозиготное состояние. 1H9 может связываться с изоформами V1/V5 SIRP α человека (гетерозиготно). 1H9 может связываться с множеством изоформ SIRP α человека, включая каждый из V1, V2 и V1/V5. Связывание с вариантами SIRP α человека можно измерить с помощью анализов, известных в данной области техники, включая ПЦР и/или проточную цитометрию. Например, данный образец может быть генотипирован для определения статуса SIRP и связывания с SIRP можно определить с помощью проточной цитометрии.

[00137] В определенных аспектах антитело конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом, выбранным из 1H9 и 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с одним и тем же эпитопом SIRP α человека, связанным с 1H9 или 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с перекрывающимся эпитопом SIRP α человека, связанным с помощью 1H9 или 3C2. В определенных аспектах антитело связывается с отдельным эпитопом SIRP α человека, связанным с помощью 1H9 или 3C2.

[00138] В определенных аспектах антитело не конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом к KWar.

[00139] В определенных аспектах антитело частично конкурирует за связывание с SIRP α человека с антителом к KWar.

[00140] В определенных аспектах антитело ингибирует связывание CD47 человека с SIRP α человека.

[00141] В определенных аспектах антитело ингибирует связывание SP-A человека с SIRP α человека.

[00142] В определенных аспектах антитело ингибирует связывание SP-D человека с SIRP α человека.

[00143] В определенных аспектах антитело связывается с SIRPα макаки-резус.

[00144] В определенных аспектах антитело связывается с SIRPα яванского макака.

[00145] В некоторых вариантах осуществления антитело SIRPα представляет собой антитело, которое конкурирует с иллюстративным антителом, представленным в настоящем документе, например, 1H9 и/или 3C2. В некоторых аспектах антитело, которое конкурирует с иллюстративным антителом, представленным в настоящем документе, связывает тот же самый эпитоп, что и иллюстративное антитело, представленное в настоящем документе.

[00146] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый агент к CD47 представляет собой высокоаффинный реагент SIRPα, который включает полипептиды, производные от SIRPα, и их аналоги.

[00147] Дополнительные агенты, ингибиторы и антитела к SIRPα описаны в WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 и WO2020068752, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Антитела к SIRPα

[00148] В некоторых вариантах осуществления антитело связывает SIRPα человека с KD менее или равным около 1, 1–6, 1–5, 1–4, 1–3, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10×10^{-9} M, как измерено с помощью анализа Biacore.

[00149] Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:1; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:2; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:3; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:4; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:5; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:6.

[00150] Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO:7 и последовательность VL SEQ ID NO:8.

[00151] Антитело может содержать: тяжелую цепь SEQ ID NO:17 и легкую цепь SEQ ID NO:18.

[00152] Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:9; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:10; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:11; CDR-L1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:12; CDR-L2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:13; и CDR-L3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:14.

[00153] Антитело может содержать: последовательность VH SEQ ID NO:15 и последовательность VL SEQ ID NO:16.

[00154] Антитело может содержать: тяжелую цепь SEQ ID NO:19 и легкую цепь SEQ ID NO:20.

[00155] Антитело может содержать: CDR-H1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:21; CDR-H2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:22; CDR-H3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO:23; CDR-L1, содержащую

определенных аспектах антитело может содержать тяжелую цепь и легкую цепь 7E11. В определенных аспектах антитело представляет собой 7E11.

[00163] Вариабельные домены тяжелой цепи антитела к SIRP α также представлены в виде SEQ ID NO: 119–125. Вариабельные домены легкой цепи антитела к SIRP α также представлены в виде SEQ ID NO: 126–128. Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, 29 и 30, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 31, 32 и 33 в патентной публикации США US 20190127477, опубликованной 5 мая 2019 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00164] Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 7, 10, 14, 16, 18, 30, 75, 78, 80, 82, 84, 86 и 88, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 8, 20, 22, 24, 26, 28, 32, 76, 90, 92, 94, 96, 98, 100 и 104 в патентной публикации США US 20180312587, опубликованной 1 ноября 2018 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00165] Вариабельные области тяжелой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 26, 81, 83, а вариабельные области легкой цепи антитела к SIRP α описаны как SEQ ID NO: 25, 39–41 в международной патентной публикации WO2019183266A1, опубликованной 26 сентября 2019 г. и полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00166] В некоторых вариантах осуществления антитело, представленное в настоящем документе, содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% идентичности с иллюстративной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1–36. В некоторых вариантах осуществления антитело, предложенное в настоящем документе, содержит последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1–36, до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 аминокислотных замен. В некоторых аспектах аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены. В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в этом абзаце, упоминаются в настоящем документе как «варианты». В некоторых вариантах осуществления такие варианты получают из последовательности, представленной в настоящем документе, например, путем созревания аффинности, сайт-направленного мутагенеза, случайного мутагенеза или любым другим способом, известным в данной области техники или описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления такие варианты не являются производными последовательности, представленной в настоящем документе, и могут быть, например, выделены *de novo* в соответствии со способами, представленными в настоящем документе для получения антител.

Антитела к CD20

[00167] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение антитела к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 вводят совместно с антителом к CD47 или агентом к SIRP α , как описано в настоящем документе. Примеры агентов или антител к CD20, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: IGN-002, PF-05280586; ритуксимаб (Rituxan/Biogen Idec), офатумумаб (Arzerra/Genmab), обинутузумаб (Gaziva/Roche Glycart Biotech), алемтузумаб, велтузумаб, IMMU-106 (Immunomedics), окрелизумаб (Ocrevus/Biogen Idec; Genentech), окаратузумаб, LY2469298 (Applied Molecular Evolution) и ублитуксимаб, LFB-R603 (LFB Biotech.; rEVO Biologics), IGN-002, PF-05280586.

[00168] Антитело к CD20 может конкурировать за связывание с CD20 с ритуксимабом.

[00169] Антитело к CD20 может связываться с тем же эпитопом CD20, что и ритуксимаб. Ритуксимаб связывает аминокислоты 170–173 и 182–185 на CD20. См. Binder et al., The epitope recognized by rituximab. Blood (2006) 108 (6): 1975–1978.

[00170] Антитело к CD20 может содержать или состоять из ритуксимаба.

[00171] Антитело к CD20 может конкурировать за связывание с CD20 с обинутузумабом, офатумумабом, окрелизумабом, вельтузумабом, окаратузумабом, ибритумомабом труксетаном, тозитумомабом, йода 131 тозитумумабом, биоаналогом ритуксимаба (блицима, ритемвия, такселла) или ублитуксимабом.

[00172] Антитело к CD20 может связываться с тем же эпитопом CD20, что и обинутузумаб, офатумумаб, окрелизумаб, вельтузумаб, окаратузумаб, ибритумомаб труксетан, тозитумомаб, йод 131 тозитумумаб, биоаналог ритуксимаба (блицима, ритемвия, такселла) или ублитуксимаб.

[00173] Антитело к CD20 может содержать или состоять из: обинутузумаба, офатумумаба, окрелизумаба, вельтузумаба, окаратузумаба, ибритумомаба труксетана, тозитумомаба, йода 131 тозитумумаба, биоаналога ритуксимаба (блицима, ритемвия, такселла) или ублитуксимаба.

[00174] Антитело к CD20 может содержать Fc, например, активный Fc или Fc дикого типа. Антитело к CD20 может содержать Fc с по меньшей мере одним из ADCC, ADCP и CDC. Антитело к CD20 содержит Fc с одной или более модификациями, которые приводят к повышенной активности ADCC, ADCP и/или CDC по сравнению с Fc дикого типа. Иллюстративные мутации Fc показаны в таблице 2 ниже.

[00175] Таблица 2

Конструирование и предполагаемая функция	Мутация(-и)	Ссылка
Усиление ADCC		
Повышенное связывание FcγRIIIa	F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L	(Stavenhagen et al., 2007)
Повышенное связывание FcγRIIIa	S239D/I332E	(Lazar et al., 2006)
Повышенное связывание FcγRIIIa, пониженное связывание FcγRIIb	S239D/I332E/A330L	(Lazar et al., 2006)
Повышенное связывание FcγRIIIa	S298A/E333A/K334A В одной тяжелой цепи: L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A В противоположной тяжелой цепи: D270E/K326D/A330M/K334E	(Shields et al., 2001) (Mimoto et al., 2013a)
Усиление ADCP		
Повышенное связывание FcγRIIa, повышенное связывание FcγRIIIa	G236A/S239D/I332E	(Richards et al., 2008)
Усиление CDC		
Повышенное связывание C1q	K326W/E333S	(Idusogie et al., 2001)
Повышенное связывание C1q	S267E/H268F/S324T	(Moore et al., 2010)

Конструирование и предполагаемая функция	Мутация(-и)	Ссылка
Повышенное связывание C1q	Перекрестный подкласс IgG1/IgG3	(Natsume et al., 2008)
Гексамеризация	E345R/E430G/S440Y	(Diebold et al., 2014)

[00176] Антитело к CD20 может иметь более высокую аффинность связывания с CD20 по сравнению с ритуксимабом, обинтузумабом, офатумумабом, окрелизумабом, ибритумомабом триуксетаном, тозитумомабом, йода 131 тозитумумабом, биоаналогом ритуксимаба (блицима, ритемвия, такселла) или ублитуксимабом.

[00177] Антитело к CD20 можно вводить субъекту в дозе 375 мг/м² антитела. Антитело к CD20 можно вводить один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц, один раз в четыре недели, один раз в восемь недель или один раз в два месяца, необязательно, в дозе 375 мг/м² антитела в каждой соответствующей временной точке.

[00178] Антитело к CD47 и антитело к CD20 можно вводить одновременно или последовательно, необязательно, причем антитело к CD20 вводят до введения антитела к CD47. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 вводят после введения антитела к CD47.

[00179] Антитело к CD20 может быть составлено в фармацевтической композиции с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Антитело к CD20 и антитело к CD47 могут быть составлены вместе.

[00180] Антитело к CD20 можно вводить внутривенно.

[00181] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 имеет последовательности (легкую цепь, тяжелую цепь, переменный домен легкой цепи, переменный домен тяжелой цепи и/или CDR), по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентичные последовательностям ритуксимаба, продемонстрированным ниже в таблице 3. В таблице 3 представлена последовательность тяжелой и легкой цепей ритуксимаба (SEQ ID NO: 129 и 130 соответственно) и CDR VH и VL (SEQ ID NO: 131–136). В таблице 3 дополнительно показаны переменная тяжелая цепь, константная тяжелая цепь (например, C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}), шарнирная, переменная легкая цепь и константная легкая цепь ритуксимаба. Антитело к CD20 может содержать: последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 129 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 130. Антитело к CD20 может содержать: последовательность VH SEQ ID NO: 137 и последовательность VL SEQ ID NO: 142. Антитело к CD20 может содержать одну или более из следующих последовательностей C_{H1} SEQ ID NO: 138, шарнирная последовательность SEQ ID NO: 139 (причем шарнирная последовательность соединяет последовательности C_{H1} и C_{H2}), последовательность C_{H2} SEQ ID NO: 140, и последовательность C_{H3} SEQ ID NO: 141. Антитело к CD20 может содержать константную легкую цепь SEQ ID NO: 143. Антитело к CD20 может содержать одну или более CDR последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 131–136. Антитело к CD20 может содержать CDR последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 131–136. Антитело к CD20 может содержать одну или более CDR последовательности, представленных в SEQ ID NO: 137. Антитело к CD20 может содержать одну или более CDR последовательности, представленных в SEQ ID NO: 142. Антитело к CD20 может содержать CDR последовательности V-области,

представленных в SEQ ID NO:137. Антитело к CD20 может содержать CDR последовательностей V-области, представленных в SEQ ID NO:142.

[00182] В различных вариантах осуществления антитело к CD20 может содержать Fc-область, которая содержит последовательность C_{H2} SEQ ID NO: 140 и C_{H3} последовательность SEQ ID NO: 141. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 может содержать антигенсвязывающий фрагмент (Fab). В различных вариантах осуществления Fab к CD20 может содержать последовательность переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137, последовательность C_{H1} SEQ ID NO: 138, последовательность переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 142 и последовательность константной легкой цепи SEQ ID NO: 143. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 может содержать одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). В различных вариантах осуществления scFv может содержать последовательность переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137 и последовательность переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 142. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 может содержать фрагмент F(ab)₂. В различных вариантах осуществления фрагмент F(ab)₂ к CD20 может содержать последовательность переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137, последовательность C_{H1} SEQ ID NO: 138, последовательность переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 142, последовательность константной легкой цепи SEQ ID NO: 143 и шарнирную последовательность SEQ ID NO: 139.

[00183] В таблице 3 представлены последовательности тяжелой и легкой цепей ритуксимаба.

ТАБЛИЦА 3		
SEQ ID NO	ИД	Последовательность
129	Химерная тяжелая цепь ритуксимаба	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
130	Химерная легкая цепь ритуксимаба	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWIYATSNLASGVVPRFSGSGSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	CDR1 VH ритуксимаба	KASGYTFTSYNMH
132	CDR2 VH ритуксимаба	AIYPGNGDTS
133	CDR3 VH ритуксимаба	ARSTYYGGDWYFNV
134	CDR1 VL ритуксимаба	RASSSVSYIH
135	CDR2 VL ритуксимаба	YATSNLAS

136	CDR3 VL ритуксимаба	QQWTSNPPT
137	Вариабельная область тяжелой цепи ритуксимаба (VH)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGR GLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTK
138	Константная тяжелая цепь 1 ритуксимаба (C _H 1)	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKA
139	Шарнирная тяжелая цепь ритуксимаба	EPKSCDKTHTCPPCP
140	Константная тяжелая цепь 2 ритуксимаба (C _H 2)	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAK
141	Константная тяжелая цепь 3 ритуксимаба (C _H 3)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
142	Вариабельная легкая цепь ритуксимаба	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWVQKPGSSPKPWI YATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTS NPPTFGGGTKLEIK
143	Константная легкая цепь ритуксимаба	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

Дополнительные агенты для комбинированных терапий

[00184] В различных вариантах осуществления дополнительные агенты, такие как небольшие молекулы, антитела, адоптивная клеточная терапия и Т-клетки химерного антигена (CAR-T), ингибиторы контрольных точек и вакцины, которые подходят для лечения гематологических злокачественных новообразований, можно вводить в комбинации с агентами к CD47, как описано в настоящем документе. Дополнительные иммунотерапевтические агенты для гематологических злокачественных новообразований описаны в Dong S et al, J Life Sci (Westlake Village). 2019 June; 1(1): 46–52; и Cuesta-Mateos C Et al, Front. Immunol. 8:1936. doi: 10.3389/fimmu.2017.01936, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00185] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, например, блокатором или ингибитором ингибирующих иммунных контрольных точек, стимулятором, агонистом или активатором стимулирующих иммунных контрольных точек, химиотерапевтическим агентом, противораковым агентом, радиотерапевтическим агентом, противоопухолевым агентом, антипролиферативным агентом, антиангиогенным агентом, противовоспалительным агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтической антигенсвязывающей молекулой (моно- и полиспецифическими антителами и их фрагментами в любом формате (например, включая, помимо прочего, DART®, Duobody®, BiTE®, BiKE, TriKE, XmAb®, TandAb®, scFv, Fab, производные Fab),

биспецифическими антителами, неиммуноглобулиновыми миметиками антител (например, включая, помимо прочего, аднектины, молекулы аффитела, аффилины, аффимеры, аффитины, альфа-тела, антикарины, пептидные аптамеры, белки с повторами Armadillo (ARM), атримеры, авимеры, сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARPin[®]), финомеры, ноттины, пептиды домена Куница, монотела и папоCLAMP), конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC), конъюгатами антитело-пептид), онколитическим вирусом, модификатором или редактором гена, клеткой, содержащей химерный антигенный рецептор (CAR), например, включая Т-клеточный иммунотерапевтический агент, НК-клеточный иммунотерапевтический агент или макрофагальный иммунотерапевтический агент, клеткой, содержащей сконструированный Т-клеточный рецептор (TCR-T), или любой их комбинацией.

[00186] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , описанный в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включая, помимо прочего, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор мишени (например, полипептид или полинуклеотид), включая, помимо прочего: ген гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (ABL, например, ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (например, ACC1/2), активированную CDC-киназу (ACK, например, ACK1), аденозиндеаминазу, аденозиновый рецептор (например, A2BR, A2aR, A3aR), аденилатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор адренкортикотропного гормона (ACTH), аэролизин, ген АКТ1, протеинкиназу Akt-5, щелочную фосфатазу, альфа-1-адренорецептор, альфа-2-адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу (KGDH), аминопептидазу N, AMФ-активированную протеинкиназу, киназу анапластической лимфомы (ALK, например, ALK1), рецептор андрогенов, ангиопоэтин (например, лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензиногена (AGT), протеинкиназу гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мыши 1 (AKT) (например, АКТ1, АКТ2, АКТ3), ген аполипопротеина А-I (APOA1), апоптоз-индуцирующий фактор, белок апоптоза (например, 1, 2), регулирующие апоптотические сигналы киназу (ASK, например, ASK1), аргиназу (I), аргинин дезаминазу, ароматазу, ген гомолога 1 Asteroid (ASTE1), атаксию-телеангиэктазию и Rad-3-родственную (ATR) серин-треониновую протеинкиназу, протеинкиназу Аутога (например, 1, 2), рецептор тирозинкиназы Axl, лиганд 4-1BB (CD137L), ген бакуловирусного белка, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5), базигин, ген белка В-клеточной лимфомы 2, Bcl2-связывающий компонент 3, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (кластерного региона точечных разрывов), бета-адренорецептор, бета-катенин, В-лимфоцитарный антиген CD19, В-лимфоцитарный антиген CD20, молекулу адгезии В-лимфоцитов, лиганд стимулятора В-лимфоцитов, лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганд костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген В-Raf (BRAF), тирозинкиназу Vcr-Abl, бромодомен-содержащий белок семейства белков с бромодоменами и экстратерминальным доменом (BET), (например, BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназу Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, например, CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1В (CTAG1), каннабиноидный рецептор (например, CB1, CB2), карбоангидразу, казеинкиназу (CK, например, CKI, CKII), каспазу (например, каспазу-3, каспазу-7, каспазу-9), связанную с апоптозом цистеинпептидазу каспазу 8, CAS8 и FADD подобный регулятор апоптоза, белок-15 с доменом рекрутирования каспаз, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующую киназу (CAK), киназу контрольной точки (например, CHK1, CHK2), рецептор

хемокина (мотив С-С) (например, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), рецептор хемокина (мотив С-Х-С) (например, CXCR1, CXCR2, CXCR3 и CXCR4), лиганд хемокина CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, с-Kit (протеинтирозинкиназу Kit или CD117), CISH (цитокин-индуцируемый SH2-содержащий белок), клаудин (например, 6, 18), кластер дифференцировки (CD), например, CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, рецептор лиганда CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e (CEACAM6), ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, с-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), комплемент C3, фактор роста соединительной ткани, сигналомную субъединицу 5 COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4) рецептор, белок 9A лектинового домена С-типа (CLEC9A), циклин D1, циклин G1, циклинзависимые киназы (CDK, такие как CDK1, CDK12, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (такие как COX1, COX2), ген CYP2B1, цистеин пальмитоилтрансферазу дикобразу, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450 редуктазу, передачу сигналов цитокинов-1, передачу сигналов цитокинов-3, цитоплазматическую изоцитратдегидрогеназу, цитозиндезаминазу, цитозин ДНК-метилтрансферазу, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4, ген DDR2, DEAD-бокс-хеликазу 6 (DDX6), рецептор смерти 5 (DR5, TRAILR2), рецептор смерти 4 (DR4, TRAILR1), дельта-подобный белковый лиганд (такой как 3, 4), дезоксирибонуклеазу, деубиквитинирующие ферменты (DUB), лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктазу (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор домена дискоидина (DDR, такой как DDR1), диацилглицеринкиназу дзета (DGKZ), ДНК-связывающий белок (например, HU-бета), ДНК-зависимую протеинкиназу, ДНК-гиразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полимеразу (например, альфа), ДНК-примазу, dUTP-пирофосфатазу, L-дофахромтаутомеразу, убиквитин E3 -протеинлигазу (такая как RNF128, CBL-B), белок 4, подобный микротрубочкам иглокожих, рецептор тирозинкиназы EGFR, эластазу, фактор элонгации 1 альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеазу, аминокислотидазу эндоплазматического ретикулума (ERAP, такую как ERAP 1, ERAP2), эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (например, ET-A, ET-B), энхансер гомолога 2 zeste (EZH2), тирозинкиназу эфрина (EPH) (например, EphA3, EphA4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, молекулу адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), Erb-b2 (v-erb-b2 вирусный онкоген эритробластного лейкоза птиц, гомолог 2), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы Erb-b3, Erb-b4 рецептор тирозинкиназы, E-селектин, эстрадиол-17 бета-дегидрогеназу, рецептор эстрогена (например, альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, эукариотический ген фактора инициации трансляции 5A (EIF5A), экспортин 1, киназу, связанную с внеклеточным сигналом (например, 1, 2), внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK), индуцируемый гипоксией фактор пролилгидроксилазу (HIF-PH или EGLN), фактор (такой как Ха, VIIa), фарнезоидный x-рецептор (FXR), лиганд Fas, синтазу жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, киназу фокальной адгезии (FAK, такую как FAK2), фолатгидролазу, простатспецифический мембранный антиген 1 (FOLH1), рецептор фолиевой кислоты (например, альфа), фолат, переносчик фолиевой кислоты 1, тирозинкиназу FYN, парный фермент, расщепляющий основные аминокислоты

(FURIN), бета-глюкуронидазу, галактозилтрансферазу, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, глюкокортикоид-индуцированный TNFR-родственный белок рецептор GITR, глутаматкарбокисептидазу II, глутаминазу, глутатион S-трансферазу P, киназу гликогенсинтазы (GSK, такая как 3-бета), глипикан 3 (GPC3), гонадотропин-рилизинг-гормон (GNRH), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (рецептор GM-CSF), лиганд гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (GCSF), белок 2, связанный с рецептором фактора роста (GRB2), Grp78 (белок, регулируемый глюкозой 78 кДа), кальций-связывающий белок, молекулярный шаперон гена groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), гемоксигеназу 2 (HO2), белок теплового шока (например, 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, термостабильный рецептор энтеротоксина, белок хеджехог, гепараназу, фактор роста гепатоцитов, белок 2, ассоциированный с HERV-H LTR, гексозокиназу, рецептор гистамина H2, гистонметилтрансферазу (DOT1L), гистондеацетилазу (HDAC, такую как 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, класс HLA I антиген альфа-G (HLA-G), неклассический HLA, белок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, антиген лейкоцитов человека (HLA), белок вируса папилломы человека (например, E6, E7), гиалуроновую кислоту, гиалуронидазу, индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF1 α), ген импринтированного материнского транскрипта (H19), митоген-активируемая протеинкиназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназу HCK, I-каппа-B киназу (IKK, такие как как IKK β), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединицу рецептора IL-2, IL-2, IL-3 рецептор, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (например, G, G1, G2, K, M), рецептор Fc иммуноглобулина, рецептор Fc иммуноглобулина гамма (например, I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO, такая как IDO1 и IDO2), ингибитор индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы 1, рецептор инсулина, инсулиноподобный фактор роста (например, 1, 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1, интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (например, альфа, альфа 2, бета, гамма), белок, индуцируемый интерфероном, отсутствующий при меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона типа I, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, киназу 4, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, интерлейкин 35 (IL-35), изоцитратдегидрогеназу (например, IDH1, IDH2), янус-киназу (JAK, такая как JAK1, JAK2), Jun N-концевая киназу, ген калликреин-родственной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный киллеру рецептор, рецептор домена вставки киназы (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстен (KRAS), рецептор кисспептина (KiSS-1), ген KIT, v-kit Харди-Цукерман 4, гомолог вирусного онкогена кошачьей саркомы (KIT) тирозинкиназу, лактоферрин, ланостерол-14 деметилазу, белок-1, родственный рецептору ЛПНП, член 1 подсемейства B рецептора, подобного лейкоцитарному иммуноглобулину (ILT2), лейкоцитарный иммуноглобулин член 2 подсемейства B-подобных рецепторов (ILT4), гидролазу лейкотриена A4, листериолизин, L-селектин, рецептор лютеинизирующего гормона, лиазу, белок гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3), антиген 75 лимфоцитов, рецептор антигена-3 функции лимфоцитов, лимфоцит-специфическую протеинтирозинкиназу (LCK), лимфотактин, тирозинкиназу Lyn (новый Lck/Yes), лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидата-1, ген семейства мембранных белков, ассоциированных с лизосомами (LAMP), гомолог 2 лизилоксидазы, белок лизилоксидазы (LOX), 5-липоксигеназу (5-LOX), гемопоэтическую киназу-предшественник 1

(HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), факт ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, белок главного хранилища, MAPK-активируемую протеинкиназу (например, MK2), рецептор, связанный с G-белком, связанный с Mas, матриксную металлопротеазу (MMP, такую как MMP2, MMP9), Mcl-1 белок дифференцировки, p53-связывающий белок Mdm2, белок Mdm4, антиген меланомы Melan-A (MART-1), белок меланоцитов Pmel 17, лиганд меланоцитстимулирующего гормона, ген семейства антигенов меланомы A3 (MAGEA3), ассоциированный с меланомой антиген (например, 1, 2, 3, 6), мембранную аминоксидазу меди, мезотелин, тирозинкиназу MET, метаботропный глутаматный рецептор 1, металлоредуктазу STEAP1 (шеститрансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), метастин, метионинаминопептидазу-2, метилтрансферазу, митохондриальная 3-кетоацил-КоА-тиолазу, митоген-активируемая протеинкиназу (MAPK), митоген-активируемую протеинкиназу (MEK, такую как MEK1, MEK2), mTOR (механистическую мишень рапамицина (серин/треонинкиназу)), комплекс mTOR (например, 1,2), муцин (например, 1, 5A, 16), гомолог мутации T (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок Мус, ген миелоидно-клеточного лейкоза 1 (MCL1), миристоилированный богатый аланином белок-субстрат протеинкиназы C (MARCKS), НАД-АДФ-рибозилтрансферазу, рецептор натрийуретического пептида C, молекулу адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокина 1 (NK1), рецептор нейрокина, нейропептин 2, активирующий белок NF каппа В, NIMA-родственная киназа 9 (NEK9), синтазу оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, NKG2 AB, активирующий рецептор NK, модуляторы NLRP3 (белок 3 домена PYD NACHT LRR PYD), переносчик норадреналина, Notch (например, Рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерный эритроидный 2-родственный фактор 2, ядерный фактор (NF) каппа В, нуклеолин, нуклеофосмин, нуклеофосмин-анапластическую лимфому киназу (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегидрогеназу, 2,5-олигоаденилатсинтазу, O-метилгуанин ДНК-метилтрансферазу, опиоидный рецептор (например, дельта), орнитиндекарбоксилазу, оротатфосфорилтрансферазу, рецептор орфанного ядерного гормона NR4A1, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеопонтин, OX-40 (представитель 4 надсемейства рецептора фактора некроза опухоли TNFRSF4 или CD134) рецептор, белок P3, киназу p38, киназу p38 MAP, белок-супрессор опухоли p53, лиганд гормона парашитовидной железы, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (например, 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, такую как альфа, дельта, гамма), киназу фосфорилазы (PK), ген PKN3, плацента фактор роста, тромбоцитарный фактор роста (PDGF, такой как альфа, бета), тромбоцитарный фактор роста (PDGF, такой как альфа, бета), переносчик плеiotропной лекарственной устойчивости, плексин В1, ген PLK1, полоподобную киназу (PLK), полоподобную киназу 1, поли(АДФ-рибозу) полимеразу (PARP, такую как PARP1, PARP2 и PARP3, PARP7 и моно-PARP), преимущественно экспрессируемый антиген в гене меланомы (PRAME), пренил-связывающий белок (PrPB), вероятный транскрипционный фактор PML, прогестерон рецептор, запрограммированную гибель клеток 1 (PD-1), ингибитор лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1), ген просапозина (PSAP), рецептор простагландин (EP4), синтазу простагландина E2, специфический антиген простаты, фосфатазу простаты, протеасому, белок E7, протеин фарнезилтрансферазу, протеинкиназу (PK, такую как А, В, С), протеинтирозинкиназу, протеинтирозинфосфатазу бета, протоонкоген серин/треонинпротеинкиназу

(PIM, такую как PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пуриноклеозидфосфорилазу, пуринергический рецептор P2X, управляемый лигандом, ионный канал 7 (P2X7), пируватдегидрогеназу (PDH), пируватдегидрогеназную киназу, пируваткиназу (PYK), 5-альфа-редуктазу, протеинкиназу Raf (например, 1, B), ген RAF1, ген Ras, ГТФаза Ras, ген RET, рецептор тирозинкиназы Ret, ассоциированный с ретинобластомой белок, рецептор ретиноевой кислоты (например, гамма), рецептор ретиноида X, Rheb (гомолог Ras, обогащенный в головном мозге) GTPase, Rho (Ras гомолог) ассоциированную протеинкиназу 2, рибонуклеазу, рибонуклеотидредуктазу (например, субъединицу M2), рибосомальную протеинкиназу S6, РНК-полимеразу (например, I, II), тирозинкиназу Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ROS1 (протоонкоген ROS 1, ген рецепторной тирозинкиназы), тирозинкиназу Ros1, связанный с рантом фактор транскрипции 3, гамма-секретазу, кальций-связывающий белок S100 A9, эндоплазматическую кальциевую АТ-фазу Sarco, белок второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), секретируемый родственный связанный с ожогом белок, секретируемую фосфолипазу A2, семафорин-4D, серин протеазу, серин/треонинкиназу (STK), серин/треонин-протеинкиназу (ТБК, такую как ТБК1), сигнальную трансдукцию и транскрипцию (STAT, такую как STAT-1, STAT-3, STAT-5), сигнальную молекулу активации лимфоцитов (SLAM) член семейства 7, ген шеститрансмембранного эпителиального антигена предстательной железы (STEAP), лиганд цитокинов SL, рецептор сглаживания (SMO), котранспортер йодида натрия, котранспортер фосфата натрия 2B, рецептор соматостатина (например, 1, 2, 3, 4, 5), белок Sonic hedgehog, Son of Sevenless (SOS), специфический белок 1 (Sp1) фактор транскрипции, сфингомиелинсинтазу, сфингозинкиназу (например, 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназу селезенки (SYK), ген SRC, тирозинкиназу Src, стабиллин-1 (STAB1), ген STAT3, стероидсульфатазу, стимулятор рецептора генов интерферона (STING), стимулятор белка генов интерферона, лиганд фактора 1, полученного из стромальных клеток, SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутазу, супрессор модуляторов цитокиновой сигнализации (SOCS), белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, синуклеин альфа, гликопротеин поверхности Т-клеток CD28, танк-связывающая киназу (ТБК), ТАТА-бок-связывающий белок-ассоциированный фактор РНК-полимеразы I субъединицы гена В (TAF1B), дзета-цепь гликопротеина CD3 Т-клеток, антиген дифференцировки Т-клеток CD6, Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен, содержащий-3 (ТМ-3), Т- гликопротеин клеточной поверхности CD8, протеинтирозинкиназу Tec, рецептор тирозинкиназы Tek, теломеразу, ген обратной транскриптазы теломеразы (TERT), тенасцин, экзонуклеазу 1 первичной репарации (TREX1), экзонуклеазу 2 первичной репарации (TREX2), рецептор тромбopoэтина, тимидинкиназу, тимидинфосфорилазу, тимидилатсинтазу, тимозин (например, альфа-1), рецептор гормона щитовидной железы, рецептор тиреостимулирующего гормона, тканевой фактор, лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF, белок домена смерти, связанный с TNFR1, TNF-связанный рецептора апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомеразу (например, I, II, III), фактор транскрипции, трансферазу, трансферрин (TF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF α), трансформирующий фактор роста бета (TGFB) и его изоформы, лиганд TGF бета 2, киназу рецептора трансформирующего фактора роста TGF- β , транскламиназу, белок, ассоциированный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, преобразователь сигнала кальция Тгор-2, ген гликопротеина трофобласта (TPBG), гликопротеин трофобласта, рецептор киназы рецептора тропомиозина (Trk) (например, TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-

2,3-диоксигеназу (TDO), триптофан-5-гидроксилазу, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13С, локус 2 опухолевой прогрессии (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген опухолевого супрессора-кандидата 2 (TUSC2), опухолеспецифические неоантигены, тирозиназу, тирозингидроксилазу, тирозинкиназу (ТК), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулин-подобным и ЭФР-подобным доменами (TIE), ингибитор тирозинпротеинкиназы ABL1, убиквитин, убиквитин карбоксигидролазы изофермент L5, убиквитин тиоэстеразу-14, убиквитин-конъюгирующий фермент E2I (UBE2I, UBC9), убиквитин-специфическая протеаза 7 (USP7), уреазу, урокиназный активатор плазминогена, утероглобин, ваниллоид VR1, белок 1 адгезии сосудистых клеток, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), V-домен Ig, супрессор активации Т-клеток (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, Рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенную тирозинкиназу, Мер (модуляторы тирозинкиназного рецептора Mer), YAP (Yes-ассоциированные белковые модуляторы), протеинкиназу Wee-1, RecQ-подобную геликазу (WRN) синдрома Вернера, опухолевый антиген 1 Вильмса, опухолевой белок Вильмса, WW-домен, содержащий белок-1 регулятора транскрипции (TAZ), X-связанный ингибитор апоптоза белок, фактор транскрипции белка цинкового пальца или любую их комбинацию.

[00187] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , описанный в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые могут быть классифицированы по их механизму действия, например, следующие группы: противометаболиты/противораковые агенты, такие как пиримидин аналоги флоксуридина, капецитабин, цитарабин, сРХ-351 (липосомальный цитарабин, даунорубин) и TAS-118; антагонисты адреноцептора альфа 1 адреноцептора/альфа 2, такие как феноксифензамин гидрохлорид (инъекция, феохромоцитомы); антагонисты рецепторов андрогенов, такие как нилутамид; антитела к кадгерину, например, НКТ-288; антитела к белку 15, содержащему богатый лейцином повтор, (LRRC15), например, ABBV-085; ARGX-110; блокаторы рецепторов ангиотензина, доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx; антитела к ангиопоэтину (ANG)-2, например, MEDI3617, и LY3127804; антитела к ANG-1/ANG-2, например, AMG-780; антитела к CSF1R, например, эмактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб); антитела к эндоглину, например, TRC105 (каротуксимаб); антитела к ERBB, например, CDX-3379, HLX-02, серибантумаб; антитела к HER2, такие как HERCEPTIN® (трастузумаб), трастузумаб биосимимар, маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001, пертузумаб (Perjeta), RG6264, ZW25 (биспецифическое HER2-направленное антитело, нацеленное на внеклеточные домены 2 и 4; Cancer Discov. 2019 Jan;9(1):8; PMID: 30504239); антитела к HLA-DR, например, IMMU-114; антитела к IL-3, например, JNJ-56022473; антитела к члену 18 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF18, GITR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), например, МК-4166, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, МК-1248, GWN-323; и те, что описаны, например, в международных патентных публикациях №№ WO 2017/096179, WO 2017/096276, WO 2017/096189; и WO 2018/089628; антитела к EphA3, например, KB-004; антитела к CD37, например, отлртузумаб (TRU-016); антитела к FGFR-3, например, LY3076226, B-701; антитела к FGFR-2, например, GAL-F2; антитела к C5, например, ALXN-1210; антитела к EpCAM, например, VB4-845; антитела к CEA, например, RG-7813; антитела к родственной с раковым эмбриональным антигеном молекуле адгезии клеток 6 (CEACAM6,

CD66C), например, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6); антитела к GD2, например, APN-301; антитела к интерлейкину-17 (IL-17), например, CJM-112; антитела к интерлейкину-1 бета, например, канакинумаб (ACZ885), VPM087; антитела к карбоангидразе 9 (CA9, CAIX), например, TX-250; антитела к муцину 1 (MUC1), например, гатипотузумаб, Mab-AR-20.5; антитела к КМА, например, MDX-1097; антитела к CD55, например, PAT-SC1; антитела к с-Met, например, ABBV-399; антитела к PSMA, например, ATL-101; антитела к CD100, например, VX-15; антитела к EPHA3, например, фибатузумаб; антитела к APRIL, например, BION-1301; антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, например, RG7461; антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, например, RG7386; антитела к фукозил-GM1, например, BMS-986012; антитела к IL-8 (интерлейкину-8), например, NuMax-Inflam; ингибиторы миостатина, например, ландогрозумаб; антитела к дельта-подобному лиганду 3 (DDL3), например, тезирин ровалпитузумаб; антитела к DLL4 (дельта-подобного лиганда 4), например, демцизумаб; антитела к кластерину, например, AB-16B5; антитела к эфрину-А4 (EFNA4), например, PF-06647263; антитела к мезотелину, например, BMS-986148, анти-MSLN-ММАЕ; антитела к котранспортеру фосфата натрия 2В (NaP2B), например, лифастузумаб; антитела к TGFb, такие как SAR439459; антитела к трансформирующему фактору роста-бета (TGF-бета), например, ABBV-151, LY3022859, NIS793, ХОМА 089; аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат), кладрибин, пентостатин, флударабин и родственные ингибиторы; антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид); агенты, повреждающие ДНК, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубин, доксорубин, DEBDOX, эпирубинин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентифосфорамид; агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадеситабин (SGI-110), ASTX727; антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубин, доксорубин, идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин); ферменты, такие как L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и лишает клетки способности синтезировать собственный аспарагин; олигонуклеотиды ДНКи, нацеленные на Bcl-2, например, PNT2258; агенты, которые активируют или реактивируют латентный вирус иммунодефицита человека (HIV), такие как панобиностат и ромидепсин; стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол, пегаспаргаза; ингибиторы пан-Ttk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб, TPX-0005; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб, алеценза (RG7853), ALUNBRIG® (бригатиниб); антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт, циклофосфамид, и аналоги (например, мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (например, кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (например, дакарбазин); антипролиферативные/антимитотические антимеритолиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); координационные комплексы платины (например, цисплатин, оксиплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоклутетимид; гормоны, аналоги гормонов (например, эстроген, тамоксифен, гозерелин,

бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол и анастрозол); антитромбоцитарные агенты; антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина; фибринолитические агенты, такие как тканевой активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель; антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (например, бревелдин); иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолят; ингибиторы фактора роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов; ингибиторы фактора роста фибробластов, например, FPA14; АМР-активированные протеинкиназные стимуляторы, такие как метформин гидрохлорид; Ингибиторы АДФ рибосилциклазы-1, такие как даратумумаб (DARZALEX®); стимулирующие домен для рекрутирования каспазы белка-15, такие как мифамурид (липосомная); антагонисты хемокина CCR5, такие как МК-7690 (виривирок); ингибиторы протеинкиназы CDC7, такие как ТАК-931; ингибиторы расщепления боковых цепей холестерина, такие как ODM-209; ингибиторы дигидропиримидиндегидрогеназы/оротатфосфорибозилтрансферазы, такие как цефезон (тегафур + гимерацил + отерацил калия); ингибиторы ДНК-полимеразы/рибонуклеотидредуктазы, такие как клофарабин; олигонуклеотиды ДНК-интерференции, например, PNT2258, AZD-9150; модуляторы эстрогена рецептора, такие как базедоксифен; агонисты эстрогена рецептора/антагонисты рецептора прогестерона, такие как TRI-ЦИКЛЕН LO (норэтиндрон + этинил эстрадиол); антиген-модуляторы HLA класса I, альфа-модуляторы, такие как FH-MCV2TCR; модуляторы меланомы-антигена А-2-альфа/MART-1 HLA класса I, такие как MART-1 F5 TCR, сконструированный РВМС; мультиспецифические факторы, стимулирующие гранулоциты человека, такие как PF-06881894; агонисты рецептора GNRH, такие как ацетат лейпрорелина, депо ацетата лейпрорелина с замедленным высвобождением (ATRIGEL), памоат трипорелина, ацетат гозерелина; антагонисты рецептора GNRH, например, элаголикс, релюголикс, дегалик; модуляторы эндоплазмينا, например, анлотиниб; Н+К+АТФазы, например, омепразол, эстомеразол; модуляторы ICAM-1/CD55, например, калатук (V-937); модуляторы IL-15/IL-12, например, SAR441000; ингибиторы интерлейкина 23А, например, гузелкумаб; лизин-специфические гистоновые деметилазы 1, например, CC-90011; IL-12 иРНК, например, MEDI1191; модуляторы RIG-I, например, RGT-100; модуляторы NOD2, например, SB-9200 и IR-103; агонисты рецептора прогестерона, например, левооргастрел; модуляторы белка цереблona, например, CC-92480, CC-90009; модуляторы белка цереблona/ингибиторы ДНК-связывающего белка Икарос/ингибиторы цинкового пальца, связывающего белок Aiolos, например, ибердомид; модуляторы рецептора ретиноида X, например, алитретиноин, бексаротен (пероральный состав); ингибитор киназы RIP-1, например, GSK-3145095; селективные деструкторы эстрогеновых рецепторов, например, AZD9833; ингибиторы RAS, например, NEO-981; агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, например, элтромбопаг; агонисты рецепторов гормонов щитовидной железы, например, левотироксин натрия; агонисты TNF, такие как тазонермин; ингибиторы субстрата 1 тирозинфосфатазы, такие как CC-95251; ингибиторы HER2, например, нератиниб, тукатиниб (ONT-380); ингибиторы EGFR/ErbB2/Ephb4, такие как тесеватиниб; ингибиторы BRAF/HER2, например, BGB-788; ингибиторы тирозинкиназного рецептора семейства EGFR, такие как DZD-9008; ингибиторы EGFR/ErbB-2, например, варлитиниб; мутантные селективные ингибиторы EGFR, например, PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694; ингибиторы epa2, например, MM-310; ингибиторы белка polycarb (EED), например, MAK683; ингибитор DHFR/модулятор переносчика

фолиевой кислоты 1/антагонист рецептора фолиевой кислоты, например, пралатрексат; ингибиторы трансформилазы DHFR/GAR/тимидилатсинтазы/трансферазы, например, динатрий пеметрексед; ингибиторы MAP-киназы p38, например, ралиметиниб; ингибиторы PRMT, например, MS203, PF-06939999, GSK3368715, GSK3326595; ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), например, олаганиб; стимуляторы фактора 2, связанного с ядерным эритроидом 2, например, омавелоксолон (RTA-408); ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), например, LOXO-195, ONO-7579; ингибиторы муцина 1, например, GO-203-2C; ингибиторы белка MARCKS, например, BIO-11006; антагонисты фолатов, например, арфолитиксорин; ингибиторы галектина-3, например, GR-MD-02; фосфорилированные ингибиторы P68, например, RX-5902; модуляторы CD95/TNF, например, офранерген обаденовек; ингибиторы пан-PIM киназы INCB-053914; стимуляторы гена IL-12, например, EGEN-001, тавокиноген, телеплазмид; ингибиторы белка теплового шока HSP90, например, TAS-116, PEN-866; антагонисты VEGF/HGF, например, MP-0250; ингибиторы лиганда VEGF, например, биоаналог бевацизумаба; антагонисты рецептора VEGF/ингибиторы лиганда VEGF, например, рамуцирумаб; антагонисты рецептора VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3; например, фруктинтиб; модуляторы рецептора VEGF-1/VEGF-2, например, ограниченный эпитоп-пептидный пептид HLA-A2402/HLA-A0201; ингибитор лиганда фактора роста плаценты/ингибитор лиганда VEGF-A, например, афлиберцепт; ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, например, ASN-002; ингибиторы Trk тирозинкиназы рецептора, такие как серотиниб сульфат, ингибиторы киназы JAK3/JAK1/TBK1, например, CS-12912; антагонист IL-24, например, AD-IL24; модуляторы NLRP3 (белка 3 с доменами NACHT, LRR, PYD), например, BMS-986299; агонисты RIG-I, например, RGT-100; стимуляторы аэролизина, например, топсализин; ингибиторы Р-гликопротеина 1, например, HM-30181A; антагонисты CSF-1, например, ARRY-382, BLZ-945; ингибиторы CCR8, например, JTX-1811, I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310; антитела к мезотелину, например, SEL-403; стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек; ингибиторы Polo-подобной киназы 1, например, PCM-075, онвансертиб; ингибиторы NAE, например, певонедистат (MLN-4924), TAS-4464; модуляторы плейотропного пути, например, авадомид (CC-122); Ингибиторы белка-1, связывающего амилоидный белок, модуляторы S/убиквитинлигазы, такие как певонедистат; ингибиторы FoxM1, например, тиострептон; ингибиторы UBA1, например, TAK-243; ингибиторы тирозинкиназы Src, например, VAL-201; ингибиторы VDAC/НК, например, VDA-1102; ингибиторы Elf4a, например, рохинитиб, eFT226; стимуляторы гена TP53, например, ad-p53; агонисты рецептора ретиноевой кислоты, такие как протинино; ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RAR α), например, SY-1425; ингибиторы SIRT3, например, YC8-02; ингибиторы лиганда стромального фактора 1, например, олаптезированный пегол (NOX-A12); модуляторы рецептора IL-4, например, MDNA-55; стимуляторы аргиназы-I, например, пегзиларгиназа; ингибиторы топоизомеразы I, такие как иринотекан гидрохлорид, онивид; ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например, PEG-SN38 (фиртеккан пегол); ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, например, PT-2977, PT-2385; агонисты CD122 (рецептор IL-2), такие как пролейкин (алдеслейкин, IL-2); пегилированный IL-2 (например, NKTR-214); модифицированные варианты IL-2 (например, THOR-707); агонист TLR7/TLR8, например, NKTR-262; агонисты TLR7, например, DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (имиквимод); стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, например, кветрин; ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, например, ALRN-6924; ингибиторы белка

веретена кинезина (KSP), например, филанесиб (ARRY-520); ингибиторы слитого белка CD80-fc, например, FPT-155; ингибиторы менина и белка лейкемии смешанного происхождения (MLL), например, KO-539; агонисты x-рецепторов печени, например, RGX-104; агонисты IL-10, например, пегилодекакин (AM-0010); ингибиторы VEGFR/PDGFR, например, вороланиб; ингибиторы IRAK4, например, CA-4948; антитела к TLR-2, например, OPN-305; модуляторы кальмодулина, например, CBP-501;

[00188] антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, например, релакорилант (CORT-125134); ингибиторы второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), например, BI-891065; модуляторы лактоферрина, например, LTX-315; ингибиторы протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT), например, PLX-9486; специфические к рецептору фактора роста тромбоцитов альфа (PDGFRA)/мутанту протоонкогена KIT, рецепторной тирозинкиназы (KIT) антагонисты/ингибиторы, например, BLU-285, DCC-2618; ингибиторы экспортина 1, например, эланексор; ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01; антагонист рецептора соматостатина, например, OPS-201; стимуляторы гена СЕВРА, например, MTL-501; модуляторы гена DKK3, например, MTG-201; ингибиторы хемокина (CXCR1/CXCR2), например, SX-682; ингибиторы p70s6k, например, MSC2363318A; ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), например, M8891, APL-1202; ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, например, GSK-3326595; модуляторы CD71, например CX-2029 (ABBV-2029); ингибиторы ATM (атаксии-телеангиэктазии), например AZD0156, AZD1390; ингибиторы CHK1, например, GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2); антагонисты CXCR4, например, BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-Ю, плериксафор; ингибиторы EHN2, например, GSK2816126;; ингибиторы KDM1, например, ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552; антагонисты CXCR2, например, AZD-5069; ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, например, MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA (DT-01); ингибиторы протеинкиназы C (PKC), например, LXS-196, сотрастаурин; селективные ингибиторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, RG6171, эласторант (RAD-1901), SAR439859 и AZD9496; селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (SERCA), например, H3B-6545; селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM), например, GTX-024, даролутамид; антагонисты активируемой трансформирующим фактором роста-бета (TGF-бета) киназы, например, галунисертиб, LY3200882; Ингибиторы TGF-бета, описанные в WO 2019/103203; ингибиторы 1 бета-рецептора TGF, такие как PF-06952229; биспецифические антитела, такие как АВТ-165 (DLL4/VEGF), MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137 /HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерины/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4), KN-046 (PD-1/CTLA-4), MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100 (CD3/gp100), AGEN-1423, ATOR-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), фарицимаб (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), TAK-252 (PD-1/OX40L), TG-1801 (CD19/ CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3),

катумаксомаб (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EMB-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), навиксизумаб (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/ErbB2), вануцизумаб (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20), RG6076, MEDI5752 (PD-1/CTLA-4), LY3164530 (MET/EGFR); ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), например, CPI-613; ингибиторы XPO1, например, селинексор (KPT-330); ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), например, энзидениб (AG-221); ингибиторы IDH1, например, AG-120, и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305, BAY-1436032; ингибиторы гена IDH1, такие как ивосидениб, модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), например, SL-401; стимуляторы аргининдезимины, например, пегаргимины (ADI-PEG-20); ингибиторы клаудина-18, например, клаудиксимаб; ингибиторы β -катенина, например, CWP-291; ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), например, PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5); ингибиторы тимидилатсинтазы, например, ONX-0801; ингибиторы ALK/ROS1, например, лорлатиниб; ингибиторы танкиразы, например, G007-LK; иницирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54210), например PY159; иницирующий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54209), например PY314; ингибиторы р53-связывающего белка Mdm2, например, CMG-097, HDM-201; ингибиторы c-PIM, например, PIM447; ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), например, Yeliva® (ABC294640); ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как сапацитабин; клеточный цикл/ингибиторы микропузырьков, например, мезилат; ингибиторы c-MET, например, AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб, HQP-8361; ингибиторы c-Met/VEGFR, например, BMS-817378, TAS-115; ингибиторы c-Met/ROK, например, BMS-777607; ингибиторы BCR/ABL, такие как ребастиниб, аспининиб, понатиниб (ICLUSIG®); ингибиторы MNK1/MNK2, например, eFT-508; ингибиторы протеинкиназы цитохрома P450 11B2/Cytochrome P450 17/AKT, такие как LAE-201; стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как митотан; ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), например, CC-90011; ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, например, пексидартиниб (PLX3397); антагонисты тирозинкиназы/набора тирозинкиназы Flt3 и антагонисты рецептора PDGF, такие как дигидрохлорид кизартиниба; ингибиторы киназ, например, вандетаниб; антагонисты E-селектина, например, GMI-1271; индукторы дифференцировки, например, третиноин; ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), например, осимертиниб (AZD-9291), цетуксимаб; ингибиторы топоизомеразы, например, адриамицин, доксорубин, даунорубин, дактиномицин, ДауноКсоне, Келикс, энипозид, эпирубин, этопозид, идарубин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, альдоксорубин, AR-67, мавелртиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010), ирофульвен (MGI-114); кортикостероиды, например, кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон, преднизолон; ингибиторы киназы сигнальной трансдукции фактора роста; аналоги нуклеозидов, например, DFP-10917; ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб), SLC-0211; ингибиторы Axl/Flt3, такие как гилтериниб; ингибиторы белков с бромодоменами и экстрактерминальным доменом (BET), включая ABBV-744, BRD2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 6046), BRD3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8019), BRD4 (идентификационный номер гена в

базе данных NCBI: 23476), и специфичный для семенников бромодомен-содержащий белок (BRDT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 676), например, INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, CC-95775, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829; ингибиторы PARP, например, олапариб (MK7339), рупапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767, BGB-290, флузолепали (SHR-3162), нирапариб (JNJ-64091742), бендамустина гидрохлорид; ингибиторы PARP/танкиразы, например, 2X-121 (e-7499); IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, симмипариб; ингибиторы протеасом, например, иксазомиб (NINLARO®), карфилзомиб (Cuprolis®), маризомиб, бортезомиб; ингибиторы глутаминазы, например, СВ-839 (телагленастат), бис-2-(5-фенилацетиамидо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этилсульфид (BPTES); ингибиторы митохондриального комплекса I, например, метформин, фенформин; вакцины, например, пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, нелипепимут-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, галинпепимут-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131, пептидная субъединичная вакцина (острый лимфобластный лейкоз, University Children's Hospital Tuebingen); бактериальные векторные вакцины, например, CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, например, надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Gp96; вакцины на основе дендритных клеток, например, CVactm, тапулденсел-Т, элтрапулденсел-Т, SL-701, BSK01TM, рокапулденсел-Т (AGS-003), DCVAC, CVactm, стапулденсел-Т, элтрапулденсел-Т, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142, аутологичная дендритноклеточная вакцина (метастатическая злокачественная меланома, внутрикожная/внутривенная, Universitatkllinikum Erlangen); онколитические вакцины, например, талимоген лагерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус Н-1, ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, например, CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; вакцины на основе опухолевых клеток, например, Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая аттенуированная рекомбинантная вакцина против полиовируса серотипа 1, например, PVS-RIPO; Адаглоксад симолеон; MEDI-0457; полученная из опухоли и обогащенная аутофагосомами противораковая вакцина DPV-001; РНК-вакцины, например, CV-9209, LV-305; ДНК-вакцины, например, MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; модифицированная вакцина против вируса осповакцины, экспрессирующая р53, например MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; Неоантигенные пептидные вакцины, например, AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001 (агонист TLR-3), GRANITE-001, NEO-PV-01; Пептидные вакцины, нацеленные на белки теплового шока, например, PhosphoSynVax™; Витеспен (HSPPC-96-C), вакцина против колоректального рака NANT, содержащая альдоксорубицин, аутологичная вакцина опухолевых клеток + системный CpG-B + IFN-альфа (рак), IO-120 + IO-103 (вакцины PD-L1/PD-L2), вакцины на основе HB-201, HB-202, HB-301, TheraT®*; агонист TLR-3 / индукторы интерферона, например, поли-ICLC (NSC-301463); ингибиторы STAT-3, например, напабукасин (BBI-608); ингибиторы АТФазы р97, например, СВ-5083; ингибиторы рецепторов белка Smoothed (SMO), например, Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680 и итраконазол; модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b),

мультиферон (Альфанатив, Вираген), интерферон альфа 1b, Роферон-А (Канферон, Ro-25-3036), биоаналог интерферон альфа-2a последующий биологический (Биозид) (Инмутаг, Интер 2А), биоаналог интерферона альфа-2b (Biosidus – Биоферон, Цитоферон, Ganapar, Beijing Kawin Technology – Каферон), Альфаферон, пегилированный интерферон альфа-1b, биоаналог пегинтерферона альфа-2b (Амега), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Динавакс (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Гумоферон, CM-10500, Сумиферон); модуляторы лиганда гамма-интерферона, например, гамма-интерферон (ОН-6000, Ogamma 100); модуляторы теломеразы, например, термотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937); ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гуадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азацидин (CC-486); ингибиторы ДНК-гиразы, например, пиксантрон и собузоксан; ингибиторы ДНК-гиразы/ингибиторы топоизомеразы II, такие как амубицин; ингибиторы белка семейства Bcl-2, например, АВТ-263, венетоклак (АВТ-199), АВТ-737, RG7601 и АТ-101; ингибиторы Bcl-2/Bcl-XL, такие как новитоклак; ингибиторы Notch, например, LY3039478 (кренигастат), тарекстумаб (анти-Notch2/3), BMS-906024; стимуляторы гиалуронидазы, например, PEGPH-20; ингибиторы рецептора тирозинкиназы ErbB2/стимуляторы гиалуронидазы, такие как Герцептин Хилекта; ингибиторы пути Wnt, например, SM-04755, PRI-724, WNT-974; ингибиторы гамма-секретазы, например, PF-03084014, МК-0752, RO-4929097; ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), например, BP1001; соединения, индуцирующие путь TRAIL, например, ONC201, ABBV-621; модуляторы TRAIL, такие как SCB-313; ингибиторы киназы фокальной адгезии, например, VS-4718, дефактиниб, GSK2256098; ингибиторы хэджхог, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), глаздегиб; ингибиторы киназы Aurora, например, ализертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб, ENMD-2076; модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), например, бривудин, апаторсен; ингибиторы ATR, например, BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970; ингибиторы Hsp90, например, АUY922, оналеспиб (АТ13387), SNX-2112, SNX5422; ингибиторы онкогена мышинного двойного микробелка (mdm2), например, DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388); агонисты CD137, например, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, QL1806; агонисты STING, например, ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, МК-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GSK3745417; ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347; ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), например, TVB-2640; CD44-связывающие вещества, например, А6; ингибиторы протеинфосфатазы 2А (PP2A), например, LB-100; ингибиторы CYP17, например, севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, абиратерона ацетат; агонисты RXR, например, IRX4204; антагонисты белка hedgehog/Smoothed (hh/Smo), такие как таладегиб, патидегиб, висмодегиб; модуляторы С3 комплемента, например, Imprime PGG; агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, NIZ-985 и hetIL-15; ингибиторы EZH2 (усилитель субъединицы zeste гомолога 2), например, таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126, PF-06821497; онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, препарат против MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Селивир, LOAd-703, OBP-301, IMLYGIC®; ингибиторы DOT1L (гистон-метилтрансферазы),

например, пинометостат (EPZ-5676); токсины, например, холерный токсин, рицин, экзотоксин *Pseudomonas*, токсин аденилатциклазы *Bordetella pertussis*, дифтерийный токсин и активаторы каспазы; ДНК-плазмиды, например, BC-819; ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1); ингибиторы WEE1, например, AZD-1775 (адавосертиб); ингибиторы Rho-киназы (ROCK), например, AT13148, KD025; ингибиторы белка ингибирования апоптоза (IAP), например, ASTX660, debio-1143, биринапант, APG-1387, LCL-161; ингибиторы РНК-полимеразы, например, лурбинектин (PM-1183), CX-5461; ингибиторы тубулина, например, PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин) и OXI-4503, флуорапацин (AC-0001), плианабулин, винфлюнин; агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), например, G100, GSK1795091 и PEPA-10; ингибиторы фактора элонгации-1 альфа 2, например, плитидепсин; Ингибиторы фактора элонгации 2/лиганды интерлейкина-2/стимуляторы НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы CD95, например, APG-101, APO-010, асунерцепт; ингибиторы WT1, например, DSP-7888; ингибиторы субъединицы 1 (SF3B1) фактора сплайсинга 3В, например, H3B-8800; Агонисты ретиноидного Z-рецептора гамма (ROR γ), например, LYC-55716; и модуляторы микробиома, например, SER-401, EDP-1503, MRx-0518.

[00189] В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, содержащими ингибитор или антагонист следующего: последовательность 1 регулятора апоптоза миелоидно-клеточного лейкоза (MCL1) (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170); митоген-активируемой протеинкиназа 1 (MAP4K1) (также называемой киназой гематопоэтической клетки-предшественника 1 (HPK1), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184); диацилглицеринкиназа-альфа (DGKA, DAGK, DAGK1 или DGK-альфа), идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1606); 5'-нуклеотидаза экто (NT5E или CD73; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4907); эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1 (ENTPD1 или CD39; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 593); трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1 или TGF β ; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7040); гемоксигеназа 1 (HMOX1, HO-1 или HO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3162); гемоксигеназа 2 (HMOX2, HO-2 или HO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3163); фактор роста сосудистого эндотелия A (VEGFA или VEGF; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7422); erb-b2-рецепторная тирозинкиназа 2 (ERBB2, HER2, HER2/neu или CD340; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2064), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ERBB, ERBB1 или HER1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1956); рецепторная тирозинкиназа ALK (ALK, CD246; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 238); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 142); поли(АДФ-рибоза) полимеразы 2 (PARP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10038); TCDD-индуцибельная поли(АДФ-рибоза)-полимераза (TIPARP, PARP7; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 25976); циклинзависимая киназа 4 (CDK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимая киназа 6 (CDK6; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); член 14 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8764); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633); X-сцепленный ингибитор апоптоза (XIAP, BIRC4, IAP-3;

идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 331); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 2 (BIRC2, cIAP1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 329); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 3 (BIRC3, cIAP2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 330); бакуловирусный белок, содержащий повтор IAP, 5 (BIRC5, сурвивин; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 332); С-С-хемокиновый рецептор 2 (CCR2, CD192; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 729230); С-С-хемокиновый рецептор 5 (CCR5, CD195; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1234); С-С-хемокиновый рецептор 8 (CCR8, CDw198; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1237); С-Х-С-хемокиновый рецептор 2 (CXCR2, CD182; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3579); С-Х-С-хемокиновый рецептор 3 (CXCR3, CD182, CD183; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2833); С-Х-С-хемокиновый рецептор 4 (CXCR4, CD184; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7852); аргиназа (ARG1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин Е-синтаза (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) и/или растворимая эпоксидгидролаза 2 (EPHX2, SEH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053); секретируемая фосфолипаза A2 (например, PLA2G1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5319); PLA2G7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7941), PLA2G3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 50487), PLA2G2A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5320); PLA2G4A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5321); PLA2G12A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81579); PLA2G12B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 84647); PLA2G10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8399); PLA2G5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5322); PLA2G2D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 26279); PLA2G15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23659)); индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620); индоламин-2,3-диоксигеназа 2 (IDO2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 169355); альфа-субъединица индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1A; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3091); ангиопэтин 1 (ANGPT1;

идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 284); Эндотелиальная тирозинкиназа ТЕК (TIE-2, TEK, CD202B; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7010); Янус-киназа 1 (JAK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3716); катенин бета-1 (CTNNB1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1499); гистондеацетилаза 9 (HDAC9; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9734), и/или 5'-3' экзорибонуклеаза 1 (XRN1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54464).

[00190] В различных вариантах осуществления дополнительные агенты, такие как небольшие молекулы, антитела, адоптивная клеточная терапия и Т-клетки химерного антигена (CAR-T), ингибиторы контрольных точек и вакцины, которые подходят для лечения гематологических злокачественных новообразований, можно вводить в комбинации с агентами к CD47 и агентами к CD20, как описано в настоящем документе.

[00191] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом рецепторной тирозинкиназы 3 с fms (FLT3); FLK2; STK1; CD135; FLK-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2322). Примеры агонистов FLT3 включают, помимо прочего, cDX-301 и GS-3583.

[00192] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD19. Примеры агентов или антител к CD19, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: MOR00208, XmAb5574 (Xencor), AFM-11, инебилизумаб, MEDI 551 (Collective Therapeutics); MDX-1342 (Medarex) и блинатумомаб (Amgen).

[00193] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD22. Примеры агентов или антител к CD22, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: эпратузумаб, AMG-412, IMMU-103 (иммуномедики).

[00194] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD30. Примеры агентов или антител к CD30, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: брентуксимаб ведотин (Seattle Genetics).

[00195] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD33. Примеры агентов или антител к CD33, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CIK-CAR.CD33; CD33CART, AMG-330 (CD33/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), GEM-333 (CD3/CD33) и IMGN-779.

[00196] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD37. Примеры антител или антител к CD37, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BI836826 (Boehringer Ingelheim), отлртузумаб и TRU-016 (Trubion Pharmaceuticals).

[00197] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD38. Примеры агентов или антител к CD38, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CD38, например, T-007, UCART-38; Дарзалекс (Genmab), Даратумумаб, JNJ-54767414 (Дарзалекс/Genmab), Изатуксимаб, SAR650984 (ImmunoGen), MOR202, MOR03087 (MorphoSys), TAK-079; и аттенукин к CD38, например, TAK573.

[00198] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD52. Примеры агентов или антител к CD52, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: антитела к CD52, такие как алемтузумаб (Campath/University of Cambridge).

[00199] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD98 (4F2, FRP-1). Примеры агентов или антител к CD98, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: IGN523 (Igenica).

[00200] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD157 (BST-1). Примеры агентов или антител к CD157, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ОБТ357, MEN1112 (Menarini; Oxford BioTherapeutics).

[00201] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к DKK-1. Примеры агентов или антител к DKK-1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ВНQ880 (MorphoSys; Novartis) и DKN-01, LY-2812176 (Eli Lilly).

[00202] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к GRP78 (BiP). Примеры агентов или антител к GRP78, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: PAT-SM6 (OncoMab GmbH).

[00203] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к NOTCH1. Примеры агентов или антител к NOTCH1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Бронтиксузумаб, OMP-52M51 (OncoMed Pharmaceuticals).

[00204] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к ROR1. Примеры агентов или антител к ROR1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: мапатумумаб, TRM1 и HGS-1012 (Cambridge Antibody Technology).

[00205] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к SLAMF7 (CS1, CD319). Примеры агентов или антител к SLAMF7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Элотузумаб, HuLuc63, BMS-901608 (Empliciti/PDL BioPharma), Могамулизумаб (KW-0761).

[00206] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к TNFRSF10A (DR4; APO2; CD261; TRAILR1; TRAILR-1). Примеры агентов или антител к TNFRSF10A, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: мапатумумаб, TRM1 и HGS-1012 (Cambridge Antibody Technology).

[00207] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору трансферрина (TFRC; CD71). Примеры агентов или антител к рецептору трансферрина, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: E2.3/A27.15 (University of Arizona).

[00208] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к ЕРНА3. Примеры агентов или антител к ЕРНА3,

которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ифаботузумаб, KB004 (Ludwig Institute for Cancer Research).

[00209] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CCR4. Примеры агентов или антител к CCR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: могамулизумаб, KW-0761 (Poteligeo/Kyowa Hakko Kirin Co.)

[00210] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CXCR4. Примеры агентов или антител к CXCR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: улокуплумаб, BMS-936564, MDX-1338 (Medarex) и PF-06747143 (Pfizer).

[00211] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к BAFF. Примеры агентов или антител к BAFF, которые можно вводить совместно, включают помимо прочего: табалумаб, LY2127399 (Eli Lilly).

[00212] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору BAFF (BAFF-R). Примеры агентов или антител к BAFF-R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: VAY736 (MorphoSys; Novartis).

[00213] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом RANKL. Примеры агентов или антител к RANKL, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: деносумаб, AMG-162 (Prolia; Ranmark; Xgeva/Amgen).

[00214] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL-6. Примеры агентов или антител к IL-6, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: силтуксимаб, CNTO-328 (Sylvant/Centocor).

[00215] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к рецептору IL-6 (IL-6R). Примеры агентов или антител к IL-6R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: тоцилизумаб, R-1569 (Actemra/Chugai Pharmaceutical; Osaka University) или AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101).

[00216] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL3RA (CD123). Примеры агентов или антител к IL3RA (CD123), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: CSL360 (CSL), талакотузумаб, JNJ-56022473, CSL362 (CSL); XmAb14045 (Xencor); KHK2823 (Kyowa Hakko Kirin Co.); APVO436 (CD123/CD3); флотетузумаб (CD123/CD3); JNJ-63709178 (CD123/CD3); и XmAb-14045 (CD123/CD3) (Xencor).

[00217] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к IL2RA (CD25). Примеры агентов или антител к IL2RA, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: Базиликсимаб, SDZ-CHI-621 (Simulect/Novartis) и даклизумаб.

[00218] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом IGF-1R (CD221). Примеры агентов или антител к IGF-

1R, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ганитумаб, AMG-479 (Amgen); ганитумаб, AMG-479 (Amgen), далотузумаб, МК-0646 (Pierre Fabre) и AVE1642 (ImmunoGen).

[00219] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к GM-CSF (CSF2). Примеры агентов или антител к GM-CSF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: лензилумаб, KB003 (CaloBios Pharmaceuticals).

[00220] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к HGF. Примеры агентов или антител к HGF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: фиклатузумаб, AV-299 (AVEO Pharmaceuticals).

[00221] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD44. Примеры агентов или антител к CD44, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: RG7356, RO5429083 (Chugai Biopharmaceuticals; Roche).

[00222] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к VLA-4 (CD49d). Примеры агентов или антител к VLA-4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: натализумаб, BG-0002-E (Tysabri/Elan Corporation).

[00223] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к ICAM-1 (CD54). Примеры агентов или антител к ICAM-1, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BI-505 (BioInvent International)

[00224] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом VEGF-A. Примеры агентов или антител к VEGF-A, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: бевацизумаб (Авастин/Genentech; Hackensack University Medical Center).

[00225] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к эндосиалину (CD248, TEM1). Примеры агентов или антител к эндосиалину, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: онтецизумаб, MORAB-004 (Ludwig Institute for Cancer Research; Morphotek).

[00226] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к CD79. Примеры агентов или антител к CD79, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: полатузумаб, DCDS4501A, RG7596 (Genentech).

[00227] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом или антителом к изоцитратдегидрогеназе (IDH). Примеры агентов или антител к IDH, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ингибитор IDH1 ивосидениб (Tibsovo; Agios) и ингибитор IDH2 эназидениб (Idhifa; Celgene/Agios).

[00228] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антителом, которое нацелено на опухолеассоциированный преобразователь сигнала кальция 2 (TACSTD2) (идентификатор гена NCBI: 4070; EGP-1, EGP1, GA733-1, GA7331, GP50, M1S1, TROP2), например, сацитузумаб.

[00229] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с комплексом к генам главной тканевой совместимости, антителом класса I, G (HLA-G; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3135), таким как TTX-080.

[00230] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антителом к лейкоцитарному иммуноглобулину, подобному рецептору B2 (LILRB2, также известному как CD85D, ILT4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10288), например, JTX-8064 или МК-4830.

Агонисты или активаторы членов суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF)

[00231] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом одного или более членов суперсемейства TNF-рецепторов (TNFRSF), например, агонистом одного или более из TNFRSF1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7132), TNFRSF1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8792), TNFRSF11B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8784), TNFRSF19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 27242), и TNFRSF25 (DR3, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 8718).

[00232] Примеры антител к TNFRSF4 (OX40), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368 и те, которые описаны в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 и WO2018089628, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00233] Примеры антитела к члену 10b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, например, DS-8273, CTB-006, INBRX-109 и GEN-1029.

[00234] Примеры антител к TNFRSF5 (CD40), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, селикрелумаб (RO7009789), митазалимаб (также известный как ваналимаб), ADC-1013, JNJ-64457107), RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428, ABBV-927 и JNJ-64457107.

[00235] Примеры антител к TNFRSF7 (CD27), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, варлилумаб (CDX-1127).

[00236] Примеры антител к TNFRSF9 (4-1BB, CD137), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, урелумаб, утомилумаб (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480 и QL1806.

[00237] Примеры антител к TNFRSF17 (BCMA), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, GSK-2857916.

[00238] Примеры антител к TNFRSF18 (GITR), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 и антитела, описанные в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 и WO2018089628. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят антитело или его фрагмент, нацеленные на TNFRSF4 (OX40) и TNFRSF18 (GITR). Такие антитела описаны, например, в WO2017096179 и WO2018089628, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00239] Примеры антител к TRAILR1, TRAILR2, TRAILR3, TRAILR4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ABBV-621.

[00240] Примеры биспецифических антител, нацеленных на членов семейства TNFRSF, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), REGN-1979 (CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA) и IMM-0306 (CD47/CD20), и AMG-424 (CD38.CD3).

[00241] Примеры ингибиторов домена иммуноглобулина, родственного PVR, содержащего (PVRIG, CD112R), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: COM-701.

[00242] Примеры ингибиторов Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM (TIGIT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 201633), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, COM-902, этигилимаб, тираголумаб (также известный как MTIG-7192A; RG-6058; RO 7092284), AGEN1777, IBI-939, AB154, MG1131 и EOS884448 (EOS-448).

[00243] Примеры ингибиторов клеточного рецептора 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390, RO-7121661 (PD-1/TIM-3), LY-3415244 (TIM-3/PDL1) и RG7769 (PD-1/TIM-3).

[00244] Примеры ингибиторов активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385, TSR-033, MGD-013 (PD-1/LAG-3) и FS-118 (LAG-3/PD-L1).

[00245] Примеры антител к иммуноглобулиноподобному рецептору клеток-киллеров, трем доменам Ig и длинному цитоплазматическому хвосту 1 (KIR3DL1; KIR; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3811), например, лирилумаб (IPH-2102) и IPH-4102.

[00246] Примеры антител к NKG2a, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: монализумаб.

[00247] Примеры иммунорецепторного рецептора с V-образным набором (VSIR, B7H5, VISTA), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: HMBD-002 и CA-170 (PD-L1/VISTA).

[00248] Примеры антител к CD70, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: AMG-172.

[00249] Примеры антител к ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: JTX-2011, GSK3359609.

[00250] Примеры агонистов ICOS, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего: ICOS-L.COMP (Gariery, J. et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (May 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5).

Ингибиторы иммунных контрольных точек

[00251] В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек представляют собой белковые ингибиторы (например, антитело или его фрагмент, или миметик антитела) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления один или более ингибиторов иммунных контрольных точек включают малые органические молекулы ингибитора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) или CTLA4.

[00252] Примеры ингибиторов CTLA4, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, ипилимумаб, тремелиумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, HBM-4003, а также полиспецифические ингибиторы FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) и АК-104 (CTLA4/PD-1).

[00253] Примеры ингибиторов/антител PD-L1 (CD274) или PD-1 (PDCD1), которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб, пидилизумаб, AMG-404, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спартализумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, СК-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), АК-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлимаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а также мультиспецифические ингибиторы ФПТ-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), АК-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGF β -EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3) и INBRX-105 (4-1BB/PDL1), GNS-1480 (PD-L1/EGFR), RG-7446 (Тецентрик, атезолизумаб), ABBV-181, ниволумаб (OPDIVO®), BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®), МК-3477, SCH-900475, ламбролизумаб, CAS рег. № 1374853-91-4), пидилизумаб, PF-

06801591, BGB-A317 (тислелизумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034, JS-001 (торипалимаб), JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелизумаб), Sym-021, ABBV-181, AK-105, PD1-PIK, BAT-1306, BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI-4736), авелумаб, CK-301, (MSB0010718C), MEDI-0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), PDR001 + Тафинлар® + Мекинист®, MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилимаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01 и описанные, например, в Intl.Patent Publ. №№ WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882 и WO2018195321.

[00254] В различных вариантах осуществления антитела к CD47, описанные в настоящем документе, комбинируют с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170). Примеры ингибиторов MCL1 включают: AMG-176, AMG-397, S-64315, и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, и те, которые описаны в WO2018183418, WO2016033486, и WO2017147410.

Агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR)

[00255] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом toll-подобного рецептора (TLR), например, агонист TLR1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7096), TLR2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7097), TLR3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7098), TLR4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7099), TLR5 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 7100), TLR6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10333), TLR7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51284), TLR8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 51311), TLR9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 54106), и/или TLR10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 81793). Примеры агонистов TLR7, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (нимиквимод), GSK-2245035, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), и US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics). Агонист TLR7/TLR8, который можно вводить совместно, представляет собой NKTR-262. Примеры агонистов TLR8, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma),

US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), и US20130251673 (Novira Therapeutics). Примеры агонистов TLR9, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, литенимоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимоб (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 и PUL-042. Примеры агониста TLR3 включают ринтатолимод, поли-ICLC, RIBOXXON®, Ароххим, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, и ND-1.1. [00256] Примеры ингибиторов TLR8 включают, помимо прочего, E-6887, IMO-8400, IMO-9200 и VTX-763.

[00257] Примеры агонистов TLR8 включают, помимо прочего, MCT-465, мотолимод, GS-9688 и VTX-1463.

[00258] Примеры ингибиторов TLR9 включают, помимо прочего, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефтолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

[00259] Примеры агониста TLR7/TLR8, такого как NKTR-262, IMO-4200, MEDI-9197 (телратолимод), резиквимод;

[00260] Примеры агонистов TLR включают, помимо прочего: лефтолимод, тилсотолимод, ринтатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимод.

[00261] В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой стимулятор генов интерферона (STING). В некоторых вариантах осуществления агонист или активатор рецептора STING выбран из группы, состоящей из ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA), циклического ГМФ-АМФ (цГАМФ) и циклического ди-АМФ.

Сигнальные модуляторы TCR

[00262] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или антагонистом сигнальных модуляторов Т-клеточного рецептора (TCR). Активация Т-клеток через TCR и важна для развития тимоцитов и эффекторной Т-клеточной функции. Активация TCR способствует сигнальным каскадам, которые в конечном итоге определяют судьбу клеток посредством регуляции продукции цитокинов, выживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток. Примеры сигнальных модуляторов TCR включают, помимо прочего, CD2 (кластер дифференцировки 2, LFA-2, T11, рецептор LFA-3), CD3 (кластер дифференцировки 3), CD4 (кластер дифференцировки 4), CD8 (кластер дифференцировки 8), CD28 (кластер дифференцировки 28), CD45 (PTPRC, B220, GP180), LAT (линкер для активации Т-клеток, LAT1), Lck, LFA-1 (ITGB2, CD18, LAD, LCAMB), Src, Zap-70, SLP-76, DGK α , CBL- β , CISH, HPK1. Примеры агониста кластера дифференцировки 3 (CD3), который можно вводить совместно, включают, помимо прочего, MGD015.

[00263] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами белков или рецепторов

ингибирующих иммунных контрольных точек и/или с одним или более стимуляторами, активаторами или агонистами одного или более стимулирующих иммунных контрольных белков или рецепторов. Блокада или ингибирование ингибирующих иммунных контрольных точек может положительно регулировать активацию Т-клеток или NK-клеток и предотвращать ускользание от иммунологического надзора раковых клеток в опухолевом микроокружении. Активация или стимуляция стимулирующих иммунных контрольных точек может усилить эффект ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии злокачественного новообразования. В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют Т-клеточные ответы (например, рассматриваются в Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). В различных вариантах осуществления белки или рецепторы иммунных контрольных точек регулируют NK-клеточные ответы (например, рассматриваются в Davis, *et al.*, *Semin Immunol.* (2017) 31:64–75 и Chiassone, *et al.*, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688).

[00264] Примеры белков или рецепторов иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), содержащий трансмембранный и иммуноглобулиновый домен белок 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий вариабельный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); лиганд 1 рецептора цитотоксичности натуральных клеток-киллеров 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-ассоциированный белок 2 (HHLA2, B7H7); индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); последовательность А, родственная полипептиду МНС класса I (MICA); последовательность В, родственная полипептиду МНС класса I (MICB); CD274 (PDL1, PD-L1); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD-1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок-4, содержащий домен иммуноглобулина Т-клеток и домен муцина (TIMD4; TIM4); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223); член 1 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лимфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 семейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 семейства SLAM (SLAMF7, CD319); U16-связывающий белок 1 (ULBP1); UL16-связывающий белок 2 (ULBP2); UL16-связывающий белок 3 (ULBP3); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1E (RAET1E; ULBP4); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1G (RAET1G; ULBP5); ранний транскрипт ретиноевой кислоты 1L (RAET1L; ULBP6); белок гена активации лимфоцитов 3 (CD223); рецептор иммуноглобулина клетки-киллера (KIR); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподобный рецептор

клеток-киллеров C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C4 (KLRC4, NKG2F); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1).

[00265] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, ингибирующих Т-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, помимо прочего, CD274 (PDL1, PD-L1); лиганд 2 белка программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); белок программируемой клеточной гибели 1 (PDCD1, PD1, PD-1); ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); ингибитор 1 активации Т-клеток, содержащий переменный иммуноглобулиноподобный домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-содержащий иммунорегуляторный рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсемейства иммуноглобулинов (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (ассоциированный с В- и Т-лимфоцитами белок (BTLA)); родственный PVR белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, (PVRIG, CD112R); Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT); белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3, CD223); клеточный рецептор 2 вируса гепатита А (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); галектин 9 (LGALS9); рецептор иммуноглобулина клетки-киллера (KIR); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); и иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1). В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, стимулирующих Т-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы Т-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD27, CD70; CD40, CD40LG; индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, CD278); лиганда индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOSLG, B7H2); члена 4 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF4, OX40); члена 4 суперсемейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулы клеточной адгезии-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекула клеточной адгезии рецептора полиовируса (PVR) (PVR, CD155). См., например, Xu, *et al.*, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

[00266] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более блокаторами или ингибиторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, ингибирующих NK-клетки. Иллюстративные белки или

рецепторы NK-клеточных ингибирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR, CD158E1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR2DL1); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 2 (KIR2DL2); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, два домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 3 (KIR2DL3); иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров, три домена Ig и длинный цитоплазматический хвост 1 (KIR3DL1); лектинподобный рецептор клеток-киллеров C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); и лектинподобный рецептор клеток-киллеров D1 (KLRD1, CD94).

[00267] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более агонистами или активаторами одного или более белков или рецепторов иммунных контрольных точек, стимулирующих NK-клетки. Иллюстративные белки или рецепторы NK-клеточных стимулирующих иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваясь этим, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектинподобный рецептор клеток-киллеров K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 семейства SLAM (SLAMF7). См., например, Zhou et al., *J. Immunol.* (2017) 31:64–75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; и Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

Генерация и сигнализация аденозина

[00268] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агонистом или антагонистом A1R, A2AR, A2BR, A3R, CD73, CD39, CD26; например, агонисты аденозинового рецептора A3 (A3R), такие как намодензон (CF102); антагонисты A2aR/A2bR, такие как AB928; антитела к CD73, например, MEDI-9447 (олекулумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006; ингибиторы CD73, такие как AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708 и описанные в публикации заявки на патент № WO19173692; ингибиторы CD39/CD73, например, PBF-1662; антитела к CD39, например, TTX-030; антагонисты аденозинового рецептора A2A, например, CPI-444, AZD-4635, преладенант, PBF-509; и ингибиторы аденозиндеаминазы, такие как пентостатин, кладрибин.

Привлекающие T-клетки биспецифические активаторы

[00269] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с биспецифическим рекрутером T-клеток (например, без Fc) или биспецифическим антителом к CD3 (например, с Fc). Иллюстративные биспецифические антитела к CD3 или ViTE, которые можно вводить совместно, включают AMG-160 (PSMA/CD3), AMG-212 (PSMA/CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), JNJ- 64052781 (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), BLINCYTO® (CD19/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), PF-06671008 (кадгерин/CD3), APVO436 (CD123/CD3), ERY974, флотетузумаб (CD123/CD3), GEM333 (CD3/CD33), GEMoab (CD3/PSCA), REGN-1979 (CD20/CD3), REGN-5678 (PSMA/CD28), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/геМ), JNJ-63709178 (CD123/CD3),

MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), катумаксамаб (CD3/ЕрСАМ), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG6026, RG6076, RG6194, RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/ErbB2), GRB-1342 (CD38/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/C Dwl23). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD3, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD3-мишенью и опухолеассоциированным антигеном, как описано в данном документе, включая, например, CD19 (например, блинатумомаб); CD33 (например, AMG330); CEA (например, MEDI-565); орфан-рецептор подобный рецептору I тирозинкиназы (ROR1) (Gohil, *et al.*, *Oncimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al.*, *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(35):57964-57980); и EGFRvIII (Yang, *et al.*, *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230).

Привлекающие натуральные клетки-киллеры (NK) биспецифические и триспецифические активаторы

[00270] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с привлекающим NK-клетки биспецифическим активатором (BiKE) или привлекающим NK-клетки триспецифическим активатором (TriKE) (например, не имеющим Fc) или биспецифическим антителом (например, имеющим Fc) против NK-клеточного активирующего рецептора, например, CD16A, лектиновых рецепторов C-типа (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H и NKG2F), рецепторов натуральной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектин-подобных рецепторов C-типа клеток-киллеров (NKp65, NKp80), Fc-рецептора Fc γ R (который опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность), рецепторов семейства SLAM (например, 2B4, SLAMF6 и SLAMF7), иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) (KIR-2DS и KIR-3DS), DNAM-1 и CD137 (41BB). Иллюстративные биспецифические антитела к CD16, BiKE или TriKE, которые можно вводить совместно, включают AFM26 (BCMA/CD16A) и AFM-13 (CD16/CD30). Соответственно, биспецифические молекулы, связывающиеся с CD16, могут иметь или не иметь Fc. Иллюстративные привлекающие NK-клеток биспецифические активаторы, которые можно вводить совместно с CD16-мишенью и одним или более опухолеассоциированными антигенами, как описано в данном документе, включая, например, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, ЕрСАМ, ганглиозид GD2, HER2/неу, HLA класса II и FOLR1. BiKE и TriKE описаны, например, в Felices, *et al.*, *Methods Mol Biol*. (2016) 1441:333–346; Fang, *et al.*, *Semin Immunol*. (2017) 31:37–54.

Ингибиторы киназа гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1)

[00271] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном протеинкиназной киназы 1 (MAP4K1, HPK1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11184). Примеры ингибиторов киназы гематопозитической клетки-предшественника 1 (HPK1) включают, помимо прочего, те, которые описаны в WO-2018183956, WO-2018183964, WO-2018167147, WO-2018183964, WO-2016205942, WO-2018049214, WO-2018049200, WO-2018049191, WO-2018102366, WO-2018049152, WO2020092528, WO2020092621 и WO-2016090300.

Ингибиторы регулирующих апоптотических сигналы киназы (ASK)

[00272] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором ингибитора ASK, например, митоген-активируемой протеинкиназой 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4217). Примеры ингибиторов ASK1 включают, но не ограничиваясь этим, ингибиторы, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

[00273] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы Брутона (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 695). Примеры ингибиторов BTK включают, помимо прочего, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-один, акабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб (имбрувика), M-2951 (евобрутиниб), M7583, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, слобрутиниб (CC-292), TAK-020, векабрутиниб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, Calquence + AZD6738, Calquence + данватирсен.

Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK)

[00274] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором циклинзависимой киназы 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 983); циклинзависимой киназы 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1017); циклинзависимой киназы 3 (CDK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1018); циклинзависимой киназы 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1019); циклинзависимой киназы 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1021); циклинзависимой киназы 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1022); циклинзависимой киназы 9 (CDK9, TAK; C-2k; STK1; CDC2L4; PITALRE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1025). Ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и/или 9 включают, помимо прочего, абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, ФЛХ-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб, PF-06873600, AZD4573, и TG-02.

Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR)

[00275] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором рецептора дискоидинового домена тирозинкиназы 1 (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 780); и/или рецептора дискоидинового домена

тирозинкиназы 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, ТКТ, TYRO10, WRCN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4921). Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваясь этим, дазатиниб и ингибиторы, которые описаны в WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical), и WO2013/034933 (Imperial Innovations).

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)

[00276] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором гистондеацетилазы, например, гистондеацетилазы 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; идентификационный номер гена: 9734). Примеры ингибиторов HDAC включают, помимо прочего, абексинонат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белинонат, СКD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепинонат), энтинонат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, хизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), воринонат, тиностамустин, реметинонат, энтинонат, ромидепсин, туцидинонат.

Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1)

[00277] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором индолеамин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3620). Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваясь этим, BLV-0801, эпакдодонат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминонат, SBLK-200802, BMS-986205, и shIDO-ST, EOS-200271, КНК-2455, LY-3381916.

Ингибиторы Янус-киназы (JAK)

[00278] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором янус-киназы 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3716); Янус-киназа 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3717); и/или Янус-киназа 3 (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3718). Примеры ингибиторов JAK включают, но не ограничиваясь этим, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момеритиниб, (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

Ингибиторы матричных металлопротеиназ (MMP)

[00279] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором матричной металлопептидазы (MMP), например, ингибитором MMP1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4312), MMP2 (идентификационный номер

гена в базе данных NCBI: 4313), MMP3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4314), MMP7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4316), MMP8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4317), MMP9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4318); MMP10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4319); MMP11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4320); MMP12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4321), MMP13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4322), MMP14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4323), MMP15 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4324), MMP16 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4325), MMP17 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4326), MMP19 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4327), MMP20 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 9313), MMP21 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 118856), MMP24 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 10893), MMP25 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64386), MMP26 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56547), MMP27 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 64066) и/или MMP28 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 79148). Примеры ингибиторов MMP9 включают, но не ограничиваясь этим, маримастан (BB-2516), ципемастан (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Ингибиторы RAS и пути RAS

[00280] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором протоонкогена KRAS, ГТФазы (KRAS; известный как NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3845); протоонкоген NRAS, ГТФаза (NRAS; известный как NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4893); протоонкоген NRAS, ГТФаза (HRAS; известный как CTLO; KRAS; HAMS; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 3265); . Ингибиторы Ras могут ингибировать Ras либо на уровне полинуклеотида (например, ингибитора транскрипции), либо на уровне полипептида (например, ингибитора фермента ГТФазы). В некоторых вариантах осуществления ингибиторы нацелены на один или более белков в пути Ras, например, ингибируют один или более из EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT и mTOR.

[00281] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором KRAS. Примеры ингибиторов KRAS включают AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), соединение 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) и K-Ras(G12D)-селективные ингибирующие пептиды, включая KRrep-2 (Ac-RRCPYISYDPVCRN-NH₂) (SEQ ID NO: 167) и KRrep-2d (Ac-RRRRCPYISYDPVCRN-NH₂) (SEQ ID NO: 168).

[00282] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором мРНК KRAS. Иллюстративные ингибиторы мРНК KRAS включают анти-KRAS U1 адаптер, AZD-4785, siG12D-LODERTM и экзосомы с siG12D.

[00283] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором MEK. Иллюстративные ингибиторы MEK, которые можно вводить совместно, включают биниметиниб, кобиметиниб, PD-0325901, пимасертиб, RG-7304, селуметиниб, траметиниб и селуметиниб.

[00284] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором АКТ. Иллюстративные ингибиторы АКТ, которые можно вводить совместно, включают RG7440, МК-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб, трицирибин, АВТL-0812 (PI3K/Akt/mTOR).

[00285] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором Raf. Иллюстративные ингибиторы Raf, которые можно вводить совместно с BGB-283 (Raf/EGFR), HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304, ТАК-580, дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818), PLX8394. RAF-265 (Raf/VEGFR), ASN-003 (Raf/PI3K).

[00286] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором ERK. Иллюстративные ингибиторы ERK, которые можно вводить совместно, включают LTT-462, LY-3214996, МК-8353, равоксертиниб, GDC-0994 и уликсертиниб.

[00287] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором PI3K. Иллюстративные ингибиторы PI3K, которые можно вводить совместно, включают идедалисиб (Zydelig®), алпелисиб, бупарлисиб, пиктилисиб, эганелисиб (IPI-549). Иллюстративные ингибиторы PI3K/mTOR, которые можно вводить совместно, включают дактолисиб, омпипалисиб, вокталисиб, гедатолисиб, GSK2141795, RG6114.

[00288] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором mTOR. Примеры ингибиторов mTOR, которые можно вводить совместно, включают сапанисертиб, вистусертиб (AZD2014), ME-344, сиролimus (пероральный наноаморфный состав, рак), ТУМЕ-88 (mTOR/цитохром P450 3A4).

[00289] В некоторых вариантах осуществления Ras-зависимое злокачественное новообразование (например, NSCLC), имеющее мутации CDKN2A, можно ингибировать совместным введением ингибитора MEK селуметиниба и ингибитора CDK4/6 пальбоциклиба. См., например, Zhou, *et al.*, *Cancer Lett.* 2017 Nov 1;408:130-137. Кроме того, K-RAS и мутантный N-RAS могут быть уменьшены необратимым ингибитором ERBB1/2/4 нератинибом. См., например, Booth, *et al.*, *Cancer Biol Ther.* 2018 Feb 1;19(2):132-137.

[00290] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором RAS. Примеры ингибиторов RAS включают NEO-100, ригосертиб.

[00291] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с антагонистом EGFR, таким как AMG-595, нецитумумаб, АBBV-221, депатуклизумаб мафодотин (АВТ-414), томозотуксимаб, АВТ-806, вектибикс, модотуксимаб, RM-1929.

[00292] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11 (PTPN11; ВРТР3, CFC, JММL, МЕТСДС, NS1, РТР-1D, РТР2С, SH-РТР2, SH-РТР3, SHP2; идентификационный

номер гена в базе данных NCBI: 5781). Примеры ингибиторов SHP2 включают TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, SAR442720 и ингибиторы, описанные в WO2018172984 и WO2017211303.

[00293] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором активированной митогеном протеинкиназы 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5609). Примеры ингибиторов MEK включают антрохинонол, биниметиниб, СК-127, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), МТ-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упрозертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, СС-90003, рефаметиниб, ТАК-733, CI-1040, RG7421.

[00294] В различных вариантах осуществления агент к CD47-или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы, например, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-каталитической субъединицы киназы альфа (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-альфа, p110-альфа; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5290); каталитической субъединицы бета фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CB, P110-бета, PI3K, PI3K-бета, PIK3C1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5291); каталитической субъединицы гамма фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3K-гамма, PIK3, p110-гамма, p120-PI3K; идентификационный номер гена: 5494); и/или каталитической субъединицы дельта фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы (PIK3CD, APDS, IMD14, P110-дельта, PI3K, p110D, идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5293). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор пан-PI3K. Примеры ингибиторов PI3K включают, помимо прочего, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 1082439, BEZ235, бимиралисиб (PQR309), бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), карбоксиамидотриазол оротат (СТО), CH5132799, CLR-457, CLR-1401, копанлисиб (BAY 80-6946), DS-7423, дактолисиб, дувелисиб (IPI-145), фимепиностат (CUDC-907), гедатолисиб (PF-05212384), GDC-0032, GDC -0084 (RG7666), GDC-0077, пиктилисиб (GDC-0941), GDC-0980, GSK2636771, GSK2269577, GSK2141795, идедалисиб (Zydelig®), INCB040093, INCB50465, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, NERLYNX® (нератиниб), немиралисиб (GSK2269557), омпалисиб (GSK2126458, GSK458), OXY111A, панулисиб (P7170, AK151761), PA799, перифозин (KRX-0401), пиларалисиб (SAR245408; XL147), мезилат пуквитиниба (XC-302), SAR260301, селеталисиб (UCB-5857), серабелисиб (INK-1117, MLN-1117, ТАК-117), SF1126, сонолисиб (PX-866), RG6114, RG7604, ригосертиба натрий (ON-01910 натрий), RP5090, теналисиб (RP6530), RV-1729, SRX3177, таселисиб, TG100115, умбралисиб (TGR-1202), TGX221, вокталисиб (SAR245409), VS-5584, WX-037, X-339, X-414, XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK)

[00295] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы, ассоциированной с селезенкой (SYK, p72-Syk,

идентификационный номер гена: 6850). Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-а]пирозин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и те, которые описаны в US 8450321 (Gilead Connecticut) и описаны в US 2015/0175616.

Ингибиторы тирозинкиназы (TKI)

[00296] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, помимо прочего, акситиниб, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, бозутиниб, бригафиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, олмутиниб, осимертиниб (AZD-9291), пазопаниб, понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, L-малат фамитиниба (MAC-4), тивоаниб, TH-4000, тивоаниб и MEDI-575 (антитело к PDGFR), TAK-659, кабозантиниб.

Химиотерапевтические препараты (стандартная терапия)

[00297] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с химиотерапевтическим препаратом или противоопухолевым агентом.

[00298] Используемый в данном документе термин «химиотерапевтический агент» или «химиотерапевтический» (или «химиотерапия» в случае лечения химиотерапевтическим агентом) предназначен для охвата любого небелкового (например, непептидного) химического соединения, полезного при лечении злокачественного новообразования. Примеры химиотерапевтических агентов включают следующее, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилтиофосфорамид и тримемилломеламин; ацетогенины, например, буллатацин и буллатацинон; камптотецин, включая синтетический аналог топотекан; бриостатин, каллистатин; CC-1065, включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин; криптофицины, особенно криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая синтетические аналоги KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азациитидин; панкреатистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, например, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвафосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урамустин; нитрозомочевины, например, кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, например, эндиновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма-II и калихеамицин-фи II), динемидин, включая динемидин

А, бисфосфонаты, например, клодронат, эсперамицин, хромофор неокарзиностатина и родственные хромофоры антибиотика хромопротейн энедина, аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, например, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромидин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностин и зорубицин; антиметаболиты, например, метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, например, демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, например, кладрибин, пентостатин, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, например, анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, например, калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан и тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, например, аминоглутетимид, митотан и трилостан; восполнитель фолиевой кислоты, например, фолиновая кислота; радиотерапевтические агенты, такие как радий-223, 177-Lu-PSMA-617; трихотечены, особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангидин; таксоиды, например, паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платины, например, цисплатин и карбоплатин, наноплатин NC-6004; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элформитин; эллиптиния ацетат; эпотионин; этоглукоид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, например, майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамон; нитракрин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; трабектин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатраксат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DFMO); ретиноиды, например, ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин); FOLFIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан); FOLFIRI (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан), FOLFIRINOX (фолиниевая кислота, 5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных. Такие агенты могут быть конъюгированы с антителом или любым нацеленным агентом, описанным в данном документе, для создания конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) или нацеленного конъюгата лекарственного средства.

[00299] В определение «химиотерапевтического агента» также входят антигормональные агенты, например, антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы

фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленные, действие которых регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли. Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX TM), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®). Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), экземестан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) и анастрозол (ARIMIDEX®). Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100, ODM-204. Пример антагониста рецептора прогестерона включает онапристон.

Антиангиогенные агенты

[00300] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ангиогенным агентом. Антиангиогенные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, ретиноидную кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, некупараниб, сурамин, скваламин, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор-1 активатора плазминогена, ингибитор-2 активатора плазминогена, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), фактор тромбоцитов 4, сульфат протамина (клубеин), сульфатированные производные хитина (полученные из панцирей краба-стригуна), сульфатированный полисахарид-пептидогликановый комплекс (sp-pg), стауроспорин, модуляторы матричного метаболизма, включая аналоги пролина, такие как 1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цис-гидроксипролин, D,I-3,4-дегидропролин, тиaproлин, α,α' -дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2-макроглобулин, куриный ингибитор металлопротеиназы-3 (ChIMP-3), химостатин, тетрадекасульфат бета-циклодекстрина, эпонемидин, фумагиллин, ауротиомалат натрия, D-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназа сыворотки, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, динарий лобензарит, динарий n-2-карбоксифенил-4-хлорантраниловая кислота или «ССА», талидомид, ангиостатический стероид, карбоксиаминоимидазол, ингибиторы металлопротеиназы, например, BB-94, ингибиторы S100A9, например, тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела против этих ангиогенных факторов роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF, и Ang-1/Ang-2.

Противофиброзные агенты

[00301] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с противофиброзным агентом. Противофиброзные агенты, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, описанные в US 4965288, относящиеся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению в лечении заболеваний и патологических состояний, связанных с аномальным отложением коллагена, и US 4997854, относящегося к соединениям, которые ингибируют

LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы описаны в US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бром-аллиламин, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящимся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[00302] Примеры противифиброзных агентов также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного центра лизилоксидаз, и, в частности, те, которые после связывания с карбонилем образуют продукт, стабилизированный резонансом, например, следующие первичные амины: эмиленмамин, гидразин, фенилгидразин и их производные; семикарбазид и производные мочевины; аминонитрилы, например, BAPN или 2-нитроэтиламин; ненасыщенные или насыщенные галогенамины, например, 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензиламины; и селеногомоцистеин лактон.

[00303] Другими противифиброзными агентами являются хелатирующие медь агенты, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают непрямые ингибиторы, которые блокируют производные альдегида, образующиеся в результате окислительного дезаминирования лизиловых и гидроксизиловых остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, особенно D-пеницилламин, и его аналоги, например, 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, p-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрий-4-((p-1-диметил-2-амино-2-карбоксиил)дитио)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантол сульфат, и натрий-4-меркаптобутансульфинат тригидрат.

Противовоспалительные агенты

[00304] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с противовоспалительным агентом. Примеры противовоспалительных агентов включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы одной или более из следующего: аргиназа (ARG1 (NCBI Gene ID: 383), ARG2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 384)), карбоангидраза (CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), простагландин-эндопероксид-синтаза 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), секретируемая фосфолипаза A2, простагландин E-синтаза (PTGES, PGES;

идентификационный номер гена: 9536), арахидонат-5-липоксигеназа (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240) растворимая эпексидгидролаза 2 (EPHX2, SEN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053) и/или киназа киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326). В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой двойной ингибитор, например, двойной ингибитор COX-2/COX-1, COX-2/SEN, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

[00305] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 1 (PTGS1, COX-1; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5742), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, мофезолак, GLY-230 и TRK-700.

[00306] Примеры ингибиторов простагландин-эндопероксидсинтазы 2 (PTGS2, COX-2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 5743), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, диклофенак, мелоксикам, парекоксиб, эторикоксиб, AP-101, целекоксиб, AXS-06, диклофенак калия, DRGT-46, AAT-076, Meisuoshuli, лумиракоксиб, мелоксикам, вальдекоксиб, зальтопрофен, нимесулид, анитразафен, априкоксиб, цимикоксиб, деракоксиб, флумизол, фирококсиб, мавакоксиб, NS-398, памикогрель, парекоксиб, робенакоксиб, рофекоксиб, рутекарпин, тилмакоксиб и зальтопрофен. Примеры двойных ингибиторов COX1/COX2, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, HP-5000, лорноксикам, кеторолака трометамин, бромфенак натрия, АТВ-346, HP-5000. Примеры двойных ингибиторов COX-2 / карбоангидразы (CA), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, полмакоксиб и имрекоксиб.

[00307] Примеры ингибиторов секретлируемой фосфолипазы A2, простагландин E-синтазы (PTGES, PGES; идентификационный номер гена: 9536), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, LY3023703, GRC 27864, и соединения, описанные в WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987, и WO2008071173. Кроме того, было обнаружено, что метформин подавляет ось COX2/PGE2/STAT3 и может вводиться совместно. См., например, Tong, *et al.*, *Cancer Lett.* (2017) 389:23-32; и Liu, *et al.*, *Oncotarget.* (2016) 7(19):28235-46.

[00308] Примеры ингибиторов карбоангидразы (например, один или более из CA1 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 759), CA2 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 760), CA3 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 761), CA4 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 762), CA5A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 763), CA5B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 11238), CA6 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 765), CA7 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 766), CA8 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 767), CA9 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 768), CA10 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 56934), CA11 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 770), CA12 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 771), CA13 (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 377677), CA14

(идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 23632)), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, ацетазоламид, метазоламид, дорзоламид, зонисамид, бринзоламид и дихлорфенамид. Двойной ингибитор COX-2/CA1/CA2, который можно вводить одновременно, включает CG100649.

[00309] Примеры ингибиторов арахидонат-5-липоксигеназы (ALOX5, 5-LOX; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 240), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, меклофенамат натрия, zileuton.

[00310] Примеры ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы 2 (EPHX2, SEN; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2053), которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, соединения, описанные в WO2015148954. Двойные ингибиторы COX-2/SEN, которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2012082647. Двойные ингибиторы SEN и амидгидролазы жирных кислот (FAAH; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2166), которые можно вводить совместно, включают соединения, описанные в WO2017160861.

[00311] Примеры ингибиторов киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы 8 (MAP3K8, локус-2 киназы прогрессирования опухоли, TPL2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1326), которые могут вводиться совместно, включают, но не ограничиваясь этим, GS-4875, GS-5290, BHM-078 и те, которые описаны, например, в WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, *et al.*, *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2012) 27(4):558-70; Gangwall, *et al.*, *Curr Top Med Chem.* (2013) 13(9):1015-35; Wu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19(13):3485-8; Kaila, *et al.*, *Bioorg Med Chem.* (2007) 15(19):6425-42; и Hu, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21(16):4758-61.

Агенты для оксигенации опухоли

[00312] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с агентом, который стимулирует или увеличивает оксигенацию или реоксигенацию опухоли или предотвращает или уменьшает гипоксию опухоли. Иллюстративные агенты, которые можно вводить совместно, включают, например, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1 α), например, PT-2977, PT-2385; Ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, IMC-3C5, GNR-011, танибурумаб, LYN-00101, АВТ-165; и/или белок-переносчик кислорода (например, гем оксид азота и/или кислородсвязывающий белок (HNOX)), например, белки OMX-302 и HNOX, описанные в WO 2007/137767, WO 2007/139791, WO 2014/107171, и WO 2016/149562.

Иммунотерапевтические агенты

[00313] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с иммунотерапевтическим агентом. Примеры иммунотерапевтических агентов, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, следующее: абаговомаб, АВР-980, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арситумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, биоаналог бевацизумаба, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксамаб, СС49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экроексимаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксамаб, этарацизумаб, фарлетузумаб,

фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитузумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамуцирумаб (Сугамза®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, биоаналог трастузумаба, тукотузумаб, убилитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и 3F8. Ритуксимаб может использоваться для лечения вялотекущих В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому маргинальной зоны, МВ, ХЛЛ и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективно сочетание ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

[00314] Примеры терапевтических антител могут быть дополнительно помечены или комбинированы с радиоизотопными частицами, например, индий-111, иттрий-90 (90Y-квиватузумаб) или йод-131.

[00315] В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). Иллюстративные ADC, которые можно вводить совместно, включают, но не ограничиваясь этим, конъюгированные с лекарственным средством антитела, их фрагменты или миметики антител, нацеленные на белки или антигены, перечисленные выше и в данном документе (например, в таблице В). Примеры ADC, которые можно вводить совместно, включают, помимо прочего, гемтузумаб, брентуксимаб, трастузумаб, инотузумаб, глембатумумаб, анетумаб, мирветуксимаб, депатуксумаб, ровальпитузумаб, вадастуксимаб, лабетузумаб, сацитузумаб, лифастузумаб, индусатумаб, полатзумаб, пинатузумаб, колтуксимаб, индатуксимаб, милатузумаб, ровальпитузумаб, ABBV-011, ABBV-2029, ABBV-321, ABBV-647, MLN0264 (анти-GCC, гуанилатциклаза C), T-DM1 (трастузумаб эмтансин, Kadcycla); SYD985 (анти-HER2, дуокармицин), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), DCDT2980S, белантамаб мафодотин (GSK2857916), полатузумаб ведотин (RG-7596), SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамидин (CMC-544), лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (трастузумаб дерукстекан), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетантелулома, тизотумаб ведотин, анетумаб равтанзин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, ABBV-085, гемтузумаб озогамидин, ABT-414, глембатумумаб ведотин (CDX-011), лабетузумаб говитекан (IMMU-130), сакитузумаб говитекан (IMMU-132), лифастузумаб ведотин, (RG-7599), милатузумаб-доксорубин (IMMU-110), индатуксимаб равтанзин (BT-062), пинатузумаб ведотин (RG-7593), SGN-LIV1A, SGN-CD33A, SAR566658, MLN2704, SAR408701, ровальпитузумаб тезирин, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG 172, AMG 595, AGS-15E, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-934 (анетумаб равтанзин), GSK2857916, Humax-TF-ADC (тизотумаб ведотин), IMGN289, IMGN529; IMGN853 (мирветуксимаб, соравтанзин), LOP628, PCA062, MDX-1203, MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, PF-06688992, PF-06804103, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD33A, DS-1602 and DS-7300, DS-6157, DS-6000, TAK-164, MEDI2228, MEDI7247, AMG575. ADC, которые

можно вводить совместно, описаны, например, в Lambert, *et al.*, *Adv Ther* (2017) 34:1015–1035 и в de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14–23.

[00316] Иллюстративные терапевтические агенты (например, противораковые или противоопухолевые агенты), которые могут быть конъюгированы с антителами, конъюгированными с лекарственным средством, их фрагментами или миметиками антител, включают, но не ограничиваясь этим, следующее: монометилауристатин E (MMAE), монометилауристатин F (MMAF), калихеамицин, ансамитоцин, майтанзин или их аналог (например, мертанзин/эмтанзин (DM1), равтанзин/соравтинзин (DM4)), антрацилин (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин), пирролобензодиазепин (PBD) сшивающий агент ДНК SC-DR002 (D6.5), дуокармицин, ингибиторы микротрубочек (MTI) (например, таксан, алкалоид барвинка, эпотилон), пирролобензодиазепин (PBD) или его димер и дуокармицин (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065) и другие противораковые или противоопухолевые агенты, описанные в данном документе.

Противораковая генная терапия и клеточная терапия

[00317] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с генной терапией рака и клеточной терапией. Противораковая генная терапия и клеточная терапия включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или натуральные клетки-киллеры) для уничтожения раковых клеток, или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против злокачественного новообразования.

Виды клеточной терапии

[00318] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с одним или более клеточными терапевтическими средствами. Иллюстративные клеточные терапевтические средства включают, помимо прочего, совместное введение одной или более из популяции иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой естественные клетки-киллеры (NK), NK-Т-клетки, Т-клетки, гамма-дельта-Т-клетки, В-клетки, цитокин-индуцированные клетки-киллеры (CIK), клетки макрофагов (MAC), инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), гранулоциты, врожденные лимфоидные клетки, мегакариоциты, моноциты, макрофаги, тромбоциты, тимоциты, миелоидные клетки и/или дендритные клетки (DC). В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию Т-клетками, например, совместное введение популяции Т-клеток с альфа/бета TCR, Т-клеток с гамма/дельта TCR, регуляторных Т-клеток (Treg) и/или Т-клеток TRuC™. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает терапию NK-клетками, например, совместное введение клеток NK-92. При необходимости клеточная терапия может включать совместное введение субъекту аутологических, сингенных или аллогенных клеток.

[00319] Согласно некоторым вариантам осуществления клеточная терапия включает совместное введение иммунных клеток, сконструированных для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR) TCR. В конкретных вариантах осуществления сконструирована популяция иммунных клеток для экспрессии CAR, причем CAR содержит домен, связывающий опухолевый антиген. В других вариантах осуществления популяция иммунных клеток сконструирована для экспрессии Т-клеточных рецепторов (TCR), сконструированных для нацеливания на опухолевые пептиды, представленные на поверхности опухолевых клеток. В одном варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR) TCR, представляет собой Т-клетку. В другом варианте осуществления иммунная клетка, сконструированная для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR) TCR, представляет собой NK-клетку.

[00320] Что касается структуры CAR, в некоторых вариантах осуществления, CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или как первичный сигнальный домен, так и костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3 дзета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, общий FcR гамма (FCERIG), FcR бета (Fc эпсилон R1b), CD79a, CD79b, Fc гамма R1a, DAP10 и DAP12 4-1BB/CD137, активирующих рецепторов NK-клеток, белка иммуноглобулина, B7-H3, BAFFR, BLAME (SLAMF8), BTLA, CD100 (SEMA4D), CD103, CD160 (BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276 (B7-H3), CD28, CD29, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD7, CD84, CD8альфа, CD8бета, CD96 (тактильный), CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDS, CEACAM1, CRT AM, цитокинового рецептора, DAP-10, DNAM1 (CD226), Fc-гамма-рецептора, GADS, GITR, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig альфа (CD79a), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, костимуляторп индуцибельных Т-клеток (ICOS), интегринов, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, LIGHT, LTBR, Ly9 (CD229), Ly108), антигена-1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1; CD1-1a/CD18), молекулы MHC класса 1, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRF1), OX-40, PAG/Cbp, белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1), PSGL1, SELPLG (CD162), сигнальной лимфоцит-активирующей молекулы (белки SLAM), SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4 (CD244; 2B4), SLAMF6 (NTB-A, SLAMF7, SLP-76, белка рецептора TNF, TNFR2, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL, VLA1 или VLA-6, или их фрагментов, усечения или их комбинации.

[00321] В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен включает функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из следующего: CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, функционально-связанный антиген лимфоцитов 1, (LFA-1), MYD88, B7-H3, лиганд, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 909),

CD1B (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 910), CD1C (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 911), CD1D (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 912), CD1E (идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, 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, NKp44, NKp30, NKp46, и NKG2D.

[00322] В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранный домен, полученный из белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD3-дельта, CD3-гамма, CD45, CD4, CD5, CD7, CD8 альфа, CD8 бета, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD16, CD18, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, CD19a, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (тактильный), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и рецепторов NK-клеток, активирующих NKG2C, белка иммуноглобулина, BTLA, CD247, CD276 (B7-H3), CD30, CD84, CDS, рецептора цитокинов, рецептора Fc-гамма, GADS, ICAM-1, Ig-альфа (CD79a), интегринов, LAT, лиганда, который связывается с CD83, LIGHT, молекулы MHC класса 1, PAG/Cbp, TNFSF14, рецептора лиганда Toll, TRANCE/RANKL, или его фрагмента, усечения или их комбинации.

[00323] В некоторых вариантах осуществления область CAR содержит шарнирный домен. Шарнирный домен может быть получен из белка, выбранного из группы, состоящей из CD2, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD4, CD7, CD8 α , CD8 β , CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (альфа-цепь, ассоциированная с В-клеточным антигенным рецептором), CD79B (бета-цепь, ассоциированная с В-клеточным антигенным рецепторным комплексом), CD84 (SLAMF5), CD96 (тактильные), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K (KIR3DL2), CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-дзета), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), костимулятора индуцибельных Т-клеток (ICOS), LFA-1 (CD11a/CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R бета, IL-2R гамма, IL-7R альфа, LFA-1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1/CBP, лиганда CD83, гамма-рецептора Fc, молекулы MHC класса 1, молекулы MHC класса 2, белка рецептора TNF, белка иммуноглобулина, рецептора

цитокинов, интегрина, активирующего рецепторы NK-клеток, или рецептора лиганда Toll, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM или их фрагмента или их комбинации.

[00324] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен TCR или CAR или иммунотерапевтический агент, описанный в данном документе, (например, моноспецифическое или полиспецифическое антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, или миметик антитела) связывается с опухлеассоциированным антигеном (TAA). В некоторых вариантах осуществления опухлеассоциированный антиген выбран из группы, состоящей из следующего: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемый CD2 подсовокупности 1, CRACC, SLAMF7, CD319, и 19A24); подобная лектину С-типа молекула-1 (CLL-1 или CLECL1); CD33; вариант рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvIII); ганглиозид G2 (GD2); ганглиозид GD3 (α NeuSAc(2-8) α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); ганглиозид GM3 (α NeuSAc(2-3) β DGalp(1-4) β DGlc(1-1)Cer); рецептор GM-CSF; член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA); молекула адгезии клеток В-лимфоцитов; антиген Tn ((Ag Tn) или (GalNAc₆-Ser/Thr)); простатспецифический мембранный антиген (PSMA); орфан-рецептор подобный рецептору 1 тирозинкиназы (ROR1); опухлеассоциированный гликопротеин 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбриональный антиген (CEA); адгезивная молекула эпителиальных клеток (Epcam); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелин; рецептор-альфа интерлейкина 11 (IL-11Ra); антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновая протеаза 21 (тестизин или PRSS21); рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антиген А-2 альфа HLA класса I; антиген HLA; антиген Льюис(Y); CD24; рецептор фактора роста тромбоцитов бета (PDGFR-бета); стадиспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобный белок 3 (DLL3); фолатный рецептор альфа; рецептор фолиевой кислоты бета, рецептор GDNF альфа 4, рецептор тирозинкиназы протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, связанный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептор APRIL; ADP-рибозилциклаза-1; рецептор тирозинкиназы Ephb4, серинтреонинкиназа DCAMKL1, бета-гидроксилаза аспартата, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); нейрональная молекула клеточной адгезии (NCAM); простаза; простатическая кислая фосфатаза (PAP); мутированный фактор элонгации 2 (ELF2M); эфрин B2; белок активации фибробластов альфа (FAP); рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидраза IX (CAIX); субъединица протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеин 100 (gp100); слитый белок онкогена, состоящий из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (Abl) (bcg-abl); тирозиназа; рецептор 2 эфрина типа A (EphA2); рецептор 3 эфрина типа A (EphA3), фукозил GM1; молекула адгезии антигена сиалил-Льюис (sLe); трансглутаминаза 5 (TGS5); высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозид (OAcGD2); фолатный рецептор бета; опухолевый эндотелиальный маркер 1 (TEM1/CD248); связанный с опухолевым эндотелиальным маркером-7 белок (TEM7R); шестой трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы I (STEAP1); клаудин 6 (CLDN6); рецептор тиреотропного гормона (TSHR); сопряженный с G-белком рецептор, класс C, группа 5, член D (GPRCSD); рецептор IL-15 (IL-15); белок 61 открытой рамки считывания хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназа анапластической лимфомы (ALK); полисиаловая кислота; плацентарный белок 1 (PLAC1); гексасахаридная часть гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочный антиген молочной железы (NY-BR-1); уроплакин

2 (UPK2); клеточный рецептор 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета 3 адренорецептор (ADRB3); паннексин 3 (PANX3); сопряженный с G-белком рецептор 20 (GPR20); комплекс антигена лимфоцита 6, локус К 9 (LY6K); белок обонятельного рецептора 51Е2 (ORS 1Е2); белок альтернативной рамки считывания ТСR-гамма (TARP); белок опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярный антиген 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярный антиген 2 (LAGE-Ia); ассоциированный с меланомой антиген 1 (MAGE-A1); ассоциированный с меланомой антиген 3 (MAGE-A3); ассоциированный с меланомой антиген 4 (MAGE-A4); Т-клеточный рецептор бета 2 цепи С; ген 6 варианта транслокации ETS, расположенный на хромосоме 12p (ETV6-AML); белок спермы 17 (SPA17); член 1А семейства антигенов Х (XAGE1); рецептор 2 связывающегося с клеточной поверхностью ангиопоэтина (Tie 2); раково-тестикулярный антиген-1 меланомы (MADCT-1); раково-тестикулярный антиген-2 меланомы (MAD-CT-2); Fos-ассоциированный антиген 1; опухолевой белок p53, (p53); мутант p53; простеин; сурвивин; теломераза; опухолевый антиген-1 карциномы предстательной железы (PSTA-1 или галектин 8), распознаваемый Т-клетками антиген меланомы 1, (MelanA или MART1); мутантный белок саркомы крыс (Ras); теломеразная обратная транскриптаза человека (hTERT); точки разрыва транслокации саркомы; ингибитор меланомы апоптоза (ML-IAP); ERG (трансмембранная протеаза, серин 2 (TMPRSS2) слитый ген ETS); N-ацетилглюкозаминил-трансфераза V (NA17); спаренный белок Vox Pax-3 (PAX3); андрогеновый рецептор; циклин A1; циклин B1;нейробластомного гомолога онкогена v-мус вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); член С семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-зависимый белок 2 (TRP-2); цитохром P450 1B1(CYP 1B1); Подобный CCCTC-связывающему фактору (белку с цинковыми пальцами) белок (BORIS или «брат» регулятора импринтированных сайтов), распознаваемый Т-клетками антиген плоскоклеточной карциномы 3 (SART3); спаренный белок Vox Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающий белок sp32 (OY-TES 1); лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK); заякоривающий А-киназу белок 4 (AKAP-4); белок распознавания пептидогликана, синовиальная саркома, точка разрыва хромосомы X 2 (SSX2); рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечный общераспространенный белок 1 (RUI); почечный общераспространенный белок 2 (RU2); легумин; E6 папилломавируса человека (HPV E6); E7 папилломавируса человека (E7 HPV); кишечная карбоксилэстераза; мутированный белок теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; связанный с лейкоцитами иммуноглобулинподобный рецептор 1 (LAIR1); рецептор фрагмента Fc IgA (FCAR или CD89); член 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); член f семейства подобных молекуле CD300 белков (CD300LF); член А семейства лектиновых доменов С-типа 12 (CLEC12A); антиген стромальных клеток костного мозга 2-го типа (BST2); белок 2, подобный рецептору муцин-подобного гормона, содержащего EGF-подобный модуль (EMR2); антиген лимфоцита 75 (LY75); глипикан-2 (GPC2); глипикан-3 (GPC3); подобный Fc-рецептору белок 5 (FCRL5); подобный иммуноглобулину лямбда полипептид 1 (IGLL1). В некоторых вариантах осуществления мишень представляет собой эпитоп опухолеассоциированного антигена, презентированного МНС.

[00325] В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из следующего: CD150, 5T4, ActR1A, B7, член 17 суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектин ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-

2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 в комбинации, HER2-HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечный гликопротеин gp120 HIV-1, оболочечный гликопротеин gp41, антиген HLA-DR класса I альфа-G, HM1.24, ГТФаза K-Ras, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, II, L1-CAM, молекула клеточной адгезии L1, Льюис Y, L1-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лиганды NKG2C, лиганды NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, сопряженный с G-белком рецептор, альфа-фетопротеин (AFP), фактор ангиогенеза, экзогенная когнатная связывающая молекула (ExoCBM), продукт онкогена, антитело к фолатному рецептору, с-Met, раково-эмбриональный антиген (CEA), циклин (D 1), эфрин B2, антиген эпителиальной опухоли, рецептор эстрогена, фетальный ацетилхолиновый рецептор, фолат-связывающий белок, gp100, поверхностный антиген гепатита B, ядерный антиген Эпштейна-Барр 1, латентный мембранный белок 1, секретлируемый белок VARF1, пуринорецептор P2X7, синдекан-1, каппа-цепь, легкая каппа-цепь, kdr, ламбда-цепь, ливин, ассоциированный с меланомой антиген, мезотелин, гомолог 2 мышинного двойного микробелка (MDM2), муцин 16 (MUC16), мутированный p53, мутированный ras, антигены некроза, онкофетальный антиген, ROR2, прогестероновый рецептор, простатспецифический антиген, tEGFR, тенасцин, P2-микроглобулин, подобный Fc-рецептору белок 5 (FcRL5).

[00326] Примеры клеточной терапии включают, но не ограничиваются этим, следующее: AMG-119, Algenantucel-L, ALOFISEL®, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivotenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ASTR-087, активированные аллогенные натуральные киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835, Imicleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапия стволовыми клетками костного мозга, обработанными FT-1050, клетки CD4CARNK-92, SNK-01, NEXI-001, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-meso, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4 - 1BBL CAR T-клетки, аутологичные T-клетки 4H11-28z/fIL-12/EFGRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA -101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, CSG-005, LAAP T-клеточная терапия, PD терапия T-клетками с нокаутом -1 (рак пищевода/НМРЛ), терапия T-клетками к MUC1 CAR (рак пищевода/НМРЛ), терапия T-клетками к MUC1 CAR + терапия T-клетками с нокаутом PD-1 (рак пищевода/НМРЛ), анти-КРАС G12D mTCR PBL, анти-CD123 CAR T-клеточная терапия, антимутантный неоантиген TCR T-клеточная терапия, лизат опухоли/MUC1/survivin PepTivator-нагруженная вакцина дендритных клеток, аутологичная вакцина дендритных клеток (метастатическая злокачественная меланома, внутрикожная/внутривенная), -LeY-scFv-CD28-zeta CAR T-клетки, PRGN-3005, iC9-GD2-CAR-IL-15 T-клетки, HSC-100, ATL-DC-101, MIDRIX4-LUNG, MIDRIXNEO, FCR-001, терапия стволовыми клетками PLX, MDR-101, GeniusVac-Mel4, иликсаденцел, аллогенная мезенхимальная терапия стволовыми клетками, ромиселоцел L, SYNK-001, ProTrans, ECT-100, MSCTRAIL, диланубицел, FT-516, ASTVAC-2, E-CEL UVEC, СК-0801, аллогенные альфа/бета-CD3+ T-клетки и CD19+ B-клетки, обедненные стволовыми клетками (гематологические заболевания, TBX-1400, HLCN-061, клетки Ну-РНЕС, полученные из пуповины (гематологические злокачественные новообразования/апластическая анемия), AP-011, arceth-201, arceth-301, SENTI-101, терапия стволовыми клетками (рак поджелудочной железы), ICOVIR15-cBiTE, CD33HSC/CD33 CAR-T, PLX-Immune, SUBCUVAX, CRISPR, аллогенная

гамма-дельта Т-клеточная генная терапия (рак), *ex vivo* CRISPR аллогенная генная терапия на основе НК-клеток здорового донора (рак), *ex-vivo* аллогенная индуцированная плюрипотентная генная терапия на основе НК-клеток, полученных из стволовых клеток (солидная опухоль), и терапия CAR-Т-клетками к CD20 (неходжкинская лимфома).

Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли

[00327] Дополнительные агенты для нацеливания на опухоли включают, но не ограничиваясь этим, следующее: модуляторы альфа-фетопротенна, например, ET-1402, и AFP-TCR; модуляторы рецептора-1 сибиреязвенного токсина, например, терапия CAR-Т-клетками к TEM8; член 17 суперсемейства рецепторов ν TNF (TNFRSF17, BCMA), такой как bb-2121 (*ide-cel*), bb-21217, JCARH125, UCART-BCMA, ET-140, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA- BCMA, BB212, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR), JNJ-68284528; антитела к CLL-1 (см., например, PCT/US2017/025573); терапия танковыми клетками к PD-L1-CAR, например, KD-045; терапия t-haNK-клетками к PD-L1, например, PD-L1 t-haNK; антитела к CD45, например, 13H-BC8 (ломаб-В); антитела к HER3, например, LJM716, GSK2849330; модулятор рецептора APRIL, такой как терапия CAR-Т-клетками к BCMA, Descartes-011; модулятор рецептора ADP рибосилциклазы 1/APRIL, например, двойная Т-клеточная терапия к BCMA/CD38 CAR; CART-ddBCMA; гомолог 6 В7, например, CAR-NKp30 и CAR-B7H6; В-лимфоцитарный антиген CD19, например, TBI-1501, Т-клетки CTL-119 huCART-19, Iso-cel, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикаптаген цилолейцель (KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, тисагенлеклейсел -Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3-дзета-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, терапия «бронированными» CD19/4-1BBL CAR-Т-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-Т, TC-110; терапия CAR-Т-клетками к CD19 (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Universiti Kebangsaan Malaysia); терапия Т-клетками к CD19 (острый лимфобластный лейкоз/неходжкинская лимфома, University Hospital Heidelberg), терапия CAR-Т-клетки к CD19 (подавленная экспрессия IL-6, рак, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, STAR-Т клетки к CD19, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), СТА-101, WZTL-002, двойные CAR-Т-клетки к CD19/CD20 (хронический лимфолейкоз/В-клеточные лимфомы), NY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), CD19CAR-CD28-CD3-зета-EGFRt-экспрессирующий Tn/mem; UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540; аллогенные CAR-Т-клетки к CD19, такие как GC-007G; модулятор рецептора APRIL, модулятор члена 7 семейства SLAM, BCMA-CS1 cCAR; аутологичный дендритный опухолевый антиген (ADCTA), такой как ADCTA-SSI-G; В-лимфоцитарный антиген CD20, например, ASTR707 ATTCCK-20, PBCAR-20A; аллогенные Т-клетки, экспрессирующие CAR CD20, такие как LB-1905; В-лимфоцитарный антиген CD19/В-лимфоцитарный антиген 22, например, TC-310; В-лимфоцитарный антиген клеточной адгезии 22, например, UCART-22, JCAR-018 WO2016090190; модуляторы NY-ESO-1, такие как GSK-3377794, TBI-1301, GSK3537142; карбоангидраза, например, DC-Ad-GMCAIX; «суицидальный» ген каспазы 9, например, CaspaCide DLI, BPX-501; CCR5, например, SB-728; ингибитор гена CCR5/ген TAT/стимулятор гена TRIM5, такой как лентивирусный вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR, трансдуцированные приманкой, аутологичные

CD34-положительные гемопоэтические клетки-предшественники; CDw123, например, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123; CD4, например, ICG-122; модуляторы CD5, такие как клетки CART CD5.28z; анти-CD22, например, анти-CD22 CART; анти-CD30, например TT-11; двойные анти-CD33/анти-CLL1, например, LB-1910; лиганд CD40, например, BPX-201, MEDI5083; CD56, такие как аллогенные CD56-положительные CD3-отрицательные естественные клетки-киллеры (миелоидные злокачественные новообразования); модулятор CD19/CD7, такой как GC-197; модулятор Т-клеточного антигена CD7, такой как терапия Т-клетками к CD7 (CD7-положительные гематологические злокачественные новообразования); модулятор CD123, такой как UniCAR02-T-CD123; анти-CD276, такой как CART к CD276; модуляторы белка 5 SEACAM, например, MG7-CART; клаудин 6, например, CSG-002; клаудин 18.2, например, LB-1904; хлоротоксин, такой как CLTX-CART; нацеленные EBV клетки, например, CMD-003; MUC16EGFR, например, аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EFGRt Т-клетка; эндонуклеаза, например, PGN-514, PGN-201; специфические для вируса Эпштейна-Барра Т-лимфоциты, например, TT-10; ядерный антиген Эпштейна-Барр 1/латентный мембранный белок 1/модулятор секретируемого белка BARF1, такой как TT-10X; ErbB2, например, CST-102, CIDeCAR; ганглиозид (GD2), например, 4SCAR-GD2; гамма-дельта Т-клетки, такие как ICS-200; фолат-гидролаза 1 (FOLH1, глутаматкарбоксипептидаза II, PSMA; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 2346), например, CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101; глипикан-3 (GPC3), например, TT-16, GLYCAR; гемоглобин, например, PGN-236; рецептор фактора роста гепатоцитов, например, анти-PHK cMet CAR-T; альфа-модулятор антигена А-2 класса I HLA, такой как FH-MCVA2TCR; модулятор антигена 4 HLA класса I антигена А-2 альфа/ассоциированного с меланомой, такой как ADP-A2M4CD8; модулятор антигена HLA, такой как FIT-001, NeoTCR-P1; белок E7 вируса папилломы человека, такой как KITE-439 (см., например, PCT/US2015/033129); модулятор ICAM-1, такой как AIC-100; рецептор Fc гамма-иммуноглобулина III, например, ASTR087; IL-12, например, DC-RTS-IL-12; агонист IL-12/муцин 16, например, JCAR-020; IL-13 альфа 2, например, MB-101; агонист рецептора IL-15, такой как PRGN-3006, ALT-803; слитый белок интерлейкин-15/Fc (например, XmAb24306); рекомбинантный интерлейкин-15 (например, AM0015, NIZ-985); пегилированный IL-15 (например, NKTR-255); IL-2, например, CST-101; лиганд интерферона-альфа, такой как аутологичная вакцина из опухолевых клеток + системный CpG-B + IFN-альфа (рак); ГТФаза K-Ras, например, терапия анти-KRAS G12V mTCR клетками; нейрональная молекула клеточной адгезии L1 LICAM (CD171), такая как JCAR-023; латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, например, аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2; модулятор антигена меланомы MART-1, такой как PBMC MART-1 F5, сконструированный TCR; ассоциированный с меланомой антиген 10, например, MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; ассоциированный с меланомой антиген 3/ ассоциированный с меланомой антиген 6 (MAGE A3/A6), например, KITE-718 (см., например, PCT/US2013/059608); мезотелин, например, CSG-MESO, TC-210; модулятор Mucin 1, такой как ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053; анти-MICA/MICB, такие как CYAD-02; NKG2D, например, NKR-2; рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, например, JCAR-024; клеточный рецептор PRAMET, например, BPX-701; модулятор антигена стволовых клеток простаты, такой как MB-105; модулятор кольцевого гомолога 1, такой как ATCG-427; модулятор белка, распознающего пептидогликан, такой как вакцина на основе аутологичных опухолевых клеток, модифицированная геном Tag-7; PSMA, например, PSMA-CAR Т-клеточная терапия (лентивирусный вектор, кастрационно-резистентный рак предстательной железы);

модулятор члена 7 семейства SLAM, такой как IC9-Luc90-CD828Z; модулятор бета-рецептора TGF, такой как Т-клетки DNR.NPC; Т-лимфоцит, например, ТТ-12; стимулятор Т-лимфоцитов, такой как ATL-001; модулятор рецептора IL-4, например, MDNA-051; Опухолеинфильтрирующие лимфоциты, например, LN-144, LN-145; и/или белок опухоли Вильмса, например, JTCR-016, WT1-CTL, ASP-7517.

Ингибиторы регулятора апоптоза MCL1, члена семейства BCL2 (MCL1)

[00328] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором регулятора апоптоза MCL1, членом семейства BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1/EAT; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 4170). Примеры ингибиторов MCL1 включают: AMG-176, AMG-397, S-64315, и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, и те, которые описаны в WO2018183418, WO2016033486, WO2019222112 и WO2017147410.

Ингибиторы цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка (CISH)

[00329] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с ингибитором цитокин-индуцибельного SH2-содержащего белка (CISH; CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2; идентификационный номер гена в базе данных NCBI: 1154). Примеры ингибиторов CISH включают те, которые описаны в WO2017100861, WO2018075664 и WO2019213610.

Редакторы генов

[00330] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с редактором гена. Иллюстративная система редактирования генов, которую можно вводить совместно, включает, но не ограничиваясь этим, систему CRISPR/Cas9, систему нуклеаз с цинковыми пальцами, систему TALEN, систему хоминг-эндонуклеаз (например, ARCUS) и систему хоминг-мега-нуклеаз.

Другие лекарственные средства с неопределенными мишенями

[00331] В различных вариантах осуществления агент к CD47 или агент к SIRP α , как описано в настоящем документе, комбинируют с иммуноглобулином человека (10% жидкий состав), Cuvitru (иммуноглобулин человека (20% раствор), левофолином натрия, IMSA-101, BMS-986288, IMUNO BGC Moreau RJ, R-OKY-034F, GP-2250, AR-23, левофолином кальция, порфиримером натрия, RG6160, ABBV-155, CC-99282, полифепросаном 20 с кармустином, Veregen, гадоксетатом натрия, гадобутролом, гадотератом меглумеина, гадотеридолом, ^{99m}Tc-сестамиби, помалидомидом, пацибанолом и/или валрубацином,

Иллюстративные варианты комбинированной терапии

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза

[00332] Некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают следующее: альдеслейкин, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, мышьяка триоксид, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, BMS-345541 бортезомиб (VELCADE®), PS-341), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, карфилзомиб (Cuprolis®), кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин-дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубин, доксорубин гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17 AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), помалидомид (POMALYST®/IMNOVID®)лимфокин-активированные клетки-киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолия, микофенолята мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Омг-IgG-am (WNIG, Omrix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, ПЭГилованный липосомальный гидрохлорид доксорубина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE), и R MCP (ритуксимаб и MCP), R-росковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролimus, стирисульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролimus (CCI-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклакс (ABT-199).

[00333] Одним из модифицированных подходов является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 и йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумаб (BEXXAR®), иттрий-90 ибритумаб труксетан (ZEVALIN®), и BEXXAR® с CHOP.

[00334] Вышеупомянутые виды терапии можно дополнять или комбинировать с трансплантацией или лечением стволовыми клетками. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, гамма-терапию кобальтом-60

с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом

[00335] Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ), особенно лимфом В-клеточного происхождения, включает применение моноклональных антител, стандартных химиотерапевтических подходов (например, СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), СVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), MСP (митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон), все необязательно включают ритуксимаб (R) и т.п.), радиоиммунотерапии и их комбинаций, особенно комбинации терапии антителами с химиотерапией.

[00336] Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или гуманизированные антитела к CD20, люмиксимаб, антитело против лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухолей (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпратузумаб, SGN-40 и анти-CD74.

[00337] Примеры экспериментальных агентов-антител, используемых для лечения НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, эпратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб.

[00338] Примеры стандартных схем химиотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают СНОР, FCM, СVP, MСP, R-СНОP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), R-FCM, R-СVP и R MСP.

[00339] Примеры радиоиммунотерапии НХЛ/В-клеточных злокачественных новообразований включают иттрий-90–ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и йод-131–тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбинированная терапия мантийноклеточной лимфомы

[00340] Терапевтические способы лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) включают виды комбинированной химиотерапии, например, СНОР, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также могут быть дополнены ритуксимабом с моноклональными антителами для получения комбинированных терапий R-СНОP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно комбинировать с трансплантацией стволовых клеток или ICE для лечения МКЛ.

[00341] Альтернативный подход к лечению МКЛ представляет собой иммунотерапию. В одной иммунотерапии используются моноклональные антитела, например, ритуксимаб. В другом используются противораковые вакцины, например, GTOP-99, которые основаны на генетическом составе опухоли отдельного пациента.

[00342] Модифицированным подходом к лечению МКЛ является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела комбинируют с радиоизотопными частицами, такими как йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®) и иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®). В другом примере BEXXAR® используется при последовательном лечении СНОР.

[00343] Другие подходы к лечению MCL включают трансплантацию аутологичных стволовых клеток в комбинации с химиотерапией в высоких дозах, введение ингибиторов протеасом, например, бортезомиба

(VELCADE® или PS-341), или введение антиангиогенных агентов, например, талидомид, особенно в комбинации с ритуксимабом.

[00344] Другой подход к лечению является введение лекарственных средств, которые приводят к расщеплению белка Bcl-2 и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии, например, облимерсена, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

[00345] Дальнейший подход к лечению включает введение ингибиторов mTOR, которые могут привести к подавлению роста клеток и даже гибели клеток. Неограничивающими примерами являются сиролимус, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралсиб), воксталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN®, VELCADE® или другие химиотерапевтические агенты.

[00346] Были описаны другие новейшие виды терапии МКЛ. К таким примерам относятся флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL®, CCI-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA, талидомид, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), и гелданамицин (17 AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема

[00347] Терапевтические агенты, используемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (MB), включают следующее: альдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор белка семейства Bcl-2 АВТ-263, бета-алетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, СС-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, гидрохлорид доксорубицина, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело hLL2-анти-CD22), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ибрутиниб, ифосфамид, меченное индием-111 моноклональное антитело MN-14, йод-131-тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные клетки-киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональные антитела к CD19 (например, тисагенлеклейсел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональные антитела к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолят мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифозин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбозетин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (VIAGRA®), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, улокуплумаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, пептидная вакцина на основе WT1 126-134, аналоговая пептидная вакцина на основе WT-1, иттрий-90-ибритумомаб труксетан, иттрий-90 - гуманизированный эпратузумаб, и любая их комбинация.

[00348] Примеры терапевтических процедур, применяемых для лечения МВ, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методики, гамма-терапию кобальтом-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и немислаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной В-крупноклеточной лимфомы

[00349] Терапевтические агенты, применяемые для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие агенты, перечисленные для ВМ, и любые их комбинации, например, ICE и RICE.

Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза

[00350] Примеры терапевтических агентов, используемых для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубин, винкристин, преднизон, преднизолон, алемтузумаб, многие агенты, перечисленные для ВМ, и комбинированную химиотерапию и химиоиммунотерапию, включая следующие общие комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR, и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза

[00351] Агенты, ингибирующие миелофиброз, включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы белка «Hedgehog», ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов белка «Hedgehog» являются саридегиб и висмодегиб. Примеры ингибиторов HDAC включают, помимо прочего, прациностат и панобиностат. Неограничивающими примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, радотиниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативного нарушения

[00352] Гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел можно использовать с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3Kδ для лечения гиперпролиферативных нарушений.

Рак

[00353] Термины «рак», «злокачественное новообразование» и «опухоль» применяются в настоящем документе взаимозаменяемо для обозначения клеток, которые проявляют автономный, нерегулируемый рост, проявляя аберрантный фенотип роста, характеризующийся значительной потерей контроля в отношении пролиферации клеток. Клетки, представляющие интерес для обнаружения, анализа или

лечения в настоящей заявке, включают предраковые (например, доброкачественные), злокачественные, преметастатические, метастатические и неметастатические клетки. Известны формы рака практически каждой ткани. Фраза «раковая нагрузка» относится к количеству раковых клеток или объему рака у субъекта. Соответственно, снижение раковой нагрузки относится к уменьшению количества раковых клеток или объема рака у субъекта. Используемый в настоящем документе термин «раковая клетка» относится к любой клетке, которая представляет собой раковую клетку или получена из раковой клетки, например клон раковой клетки. Специалистам в данной области техники известны многие типы рака, включая солидные опухоли, такие как карциномы, саркомы, глиобластомы, меланомы, лимфомы, миеломы и т. д., и циркулирующие виды рака, такие как лейкозы.

[00354] К «патологии» рака относятся все явления, которые ставят под угрозу самочувствие пациента. Это включает, помимо прочего, аномальный или неконтролируемый рост клеток, метастазирование, нарушение нормального функционирования соседних клеток, высвобождение цитокинов или других секреторных продуктов на аномальных уровнях, подавление или обострение воспалительного или иммунологического ответа, неоплазию, предраковое состояние, злокачественное новообразование, инвазию в окружающие или отдаленные ткани или органы, такие как лимфатические узлы и т. д.

[00355] Используемые в настоящем документе термины «рецидив рака» и «рецидив опухоли» и их грамматические варианты относятся к дальнейшему росту неопластических или раковых клеток после диагностики рака. В частности, рецидивы могут возникать при возникновении дополнительного роста раковых клеток в раковой ткани. «Распространение опухоли» также имеет место, когда клетки опухоли диссеминируют в местные или отдаленные ткани и органы; следовательно, распространение опухоли включает метастазы опухоли. «Опухолевая инвазия» происходит, когда рост опухоли распространяется локально, нарушая функцию пораженных тканей путем сжатия, разрушения или предотвращения нормальной функции органа.

[00356] Используемый в настоящем документе термин «метастаз» относится к росту раковой опухоли в органе или части тела, который не связан напрямую с органом исходной раковой опухоли. Под метастазами следует понимать микрометастазы, которые представляют собой присутствие неопределяемого количества раковых клеток в органе или части тела, которые не связаны непосредственно с органом исходной раковой опухоли. Метастаз также может быть определен как несколько стадий процесса, таких как уход раковых клеток из первоначального очага опухоли и миграция и/или инвазия раковых клеток в другие части тела.

[00357] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет низкую мутационную нагрузку. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет высокую мутационную нагрузку. Как известно в данной области техники, типы рака могут варьироваться в средней или определенной степени мутации, причем более высокие уровни мутации связаны с повышенной экспрессией неоантигенов. См., например, Vogelstein et al. (2013), выше. Низкая мутационная нагрузка может представлять собой тип рака со средним числом мутаций на опухоль или конкретным числом для отдельной опухоли до около 10, до около 20, до около 30, до около 40, до около 50 несинонимичных мутаций на опухоль. Высокая мутационная нагрузка может представлять собой тип рака с более чем около 50, более чем около 75, более чем около 100, более чем около 125, более чем около 150 несинонимичных мутаций на опухоль.

Злокачественное новообразование CD20+

[00358] В настоящем документе предложены способы лечения индивидуумов, имеющих злокачественное новообразование CD20+, или уменьшения размера такого рака у субъекта, включающие введение: терапевтически эффективного количества антител к CD47 субъекту; и, необязательно, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного агента для субъекта, такого как агент к CD20.

[00359] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование CD20+ представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет В-клеточное гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование CD20+ представляет собой индолент или агрессивную лимфому. В некоторых вариантах осуществления у субъекта рецидивирующая или рефрактерная форма В-клеточного злокачественного новообразования. В-клеточное злокачественное новообразование может включать в себя неходжкинскую лимфому (НХЛ). В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой НХЛ низкой или высокой степени злокачественности. В некоторых вариантах осуществления НХЛ является фолликулярной (например, объемной, необъемной или развитой фолликулярной) или нефолликулярной НХЛ.

[00360] НХЛ может включать индолентную лимфому. Индолентная лимфома может включать фолликулярную лимфому (ФЛ). Индолентная лимфома может включать в себя лимфому маргинальной зоны.

[00361] НХЛ может включать диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). НХЛ может дополнительно включать подтипы DLBCL, такие как *de novo* DLBCL или преобразованная DLBCL. Клетки происхождения DLBCL могут быть различными, включая активированные В-клетки, В-клетки зародышевого центра и лимфому с двумя транслокациями.

[00362] Злокачественное новообразование CD20+ может включать диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) (включая рецидивирующую или рефрактерную), фолликулярную лимфому (ФЛ) (включая рецидивирующую, рефрактерную или бессимптомную), неходжкинскую лимфому (НХЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), лимфому маргинальной зоны (например, экстранодальную лимфому маргинальной зоны), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) (включая рецидивирующую или рефрактерную), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/малый лимфоцитарный лейкоз (включая рецидивирующий или рефрактерный), макроглобулинемию Вальденстрема/лимфоплазматическую лимфому, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому с двумя транслокациями (например, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с MYC и одной или обеими реаранжировками BCL2 или BCL6), тус-реаранжированную лимфому, неклассифицированную В-клеточную лимфому, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (например, острый лимфобластный лейкоз без филадельфийской хромосомы) или посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ). Данный подтип злокачественного новообразования CD20+, такого как описанные в настоящем документе, может быть классифицирован на основе гистопатологии, проточной цитометрии, молекулярной классификации, одного или более эквивалентных анализов или их комбинации.

[00363] Злокачественное новообразование CD20+ может включать в себя лимфому с двумя транслокациями (например, С-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с реаранжировкой MYC и BCL2 и/или BCL6). Злокачественное новообразование CD20+ может включать тус-реаранжированную лимфому.

Анализы

[00364] В некоторых аспектах наличие или отсутствие В-клеток (например, CD19 или CD20 В-клеток) можно определить с помощью анализа. Наличие отсутствия В-клеток можно обнаружить с помощью анализов, которые обнаруживают CD19/CD20-специфичные белки (например, CD19 и CD20). Кроме того, уровни антител (например, лечение антителами, например, антитело к CD47 (например, магролимаб) и антитело к CD20 (например, ритуксимаб) также можно количественно оценивать посредством анализов.

[00365] Примеры анализов могут включать иммуногистохимию, проточную цитометрию, масс-цитометрию (СуTOF) или экспрессию гена путем профилирования РНК или секвенирования РНК, анализ микромассива или прочие способы определения уровня экспрессии генов. Дополнительные примеры анализов, которые можно применять для измерения наличия/отсутствия В-клеток, включают анализы ДНК (включая секвенирование всего генома или экзона), микроматрицу, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ОТ-ПЦР, саузерн-блоты, нозерн-блоты, антитела. анализы связывания, твердофазные иммуноферментные анализы (ИФА), белковые анализы, вестерн-блоты, нефелометрию, турбидиметрию, хроматографию, масс-спектрометрию, иммунологические анализы, включая, в качестве примера, помимо прочего, РИА, иммунофлуоресценцию, иммунохемилюминесценцию, иммуноэлектрохемилюминесценцию или сопоставимые иммуноанализы и иммунопреципитация. Дополнительные примеры анализов могут включать в себя анализ резистентности к В-клеткам, секвенирование иммуноглобулина или метод иммуноферментных пятен (ELIspot). Информация из анализа может быть количественной и отправлена в компьютерную систему по настоящему изобретению. Информация также может быть качественной, такой как наблюдаемые закономерности или флуоресценция, которая может быть переведена в количественную меру пользователем или автоматически считывающим устройством или компьютерной системой. В одном варианте осуществления субъект также может загрузить в компьютерную систему информацию, отличную от информации анализа, например, данные о расе, росте, весе, возрасте, поле, цвете глаз, цвете волос, семейном анамнезе и любую другую информацию, которая может быть полезна для пользователя, например, клинический фактор.

[00366] Анализы обнаружения белка представляют собой анализы, применяемые для обнаружения уровня экспрессии данного белка (например, антитела к CD47 или антитела к CD20) из образца. Анализы обнаружения белков, как правило, известны в данной области техники и могут включать иммуноанализ, анализ связывания белка, анализ на основе антител, анализ на основе антигенсвязывающего белка, анализ на основе белков, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), проточный анализ, проточную цитометрию, массив белков, блоттинг, вестерн-блоттинг, нефелометрию, турбидиметрию, хроматографию, масс-спектрометрию, ферментативную активность и иммуноанализы, выбранные из РИА, иммунофлуоресценцию, иммунохемилюминесценцию, иммуноэлектрохемилюминесценцию, иммуноэлектрофоретику, сопоставимый иммуноанализ и иммунопреципитацию. Иллюстративные примеры анализов, которые можно применять для измерения уровней антител в сыворотке крови,

включают ИФА, иммуноанализы, метод иммуноферментных пятен (ELIspot), флуороспот, проточную цитометрию, вестерн-блоттинг, спектрометрию (например, жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию) или поверхностный плазмонный резонанс.

[00367] Анализ на основе белка, с помощью антитела, описанного выше, который специфически связывается с полипептидом, кодируемым измененной нуклеиновой кислотой, или антителом, который специфически связывается с полипептидом, кодируемым неизменной нуклеиновой кислотой, или антителом, который специфически связывается с конкретным вариантом сплайсинга, кодируемым нуклеиновой кислотой, может быть применен для идентификации наличия в тестируемом образце конкретного варианта сплайсинга или полипептида, кодируемого полиморфной или измененной нуклеиновой кислотой, или отсутствия в тестируемом образце конкретного варианта сплайсинга или полипептида, кодируемого неполиморфной или неизменной нуклеиновой кислотой. Наличие полипептида, кодируемого полиморфной или измененной нуклеиновой кислотой, или отсутствие полипептида, кодируемого неполиморфной или неизменной нуклеиновой кислотой, является диагностическим признаком предрасположенности к ишемической болезни сердца.

[00368] В одном аспекте уровень или количество полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в тестируемом образце, сравнивают с уровнем или количеством полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в контрольном образце. Если разница уровня или количества полипептида в тестируемом образце, который выше или ниже уровня или количества полипептида в контрольном образце, является статистически значимой, это свидетельствует об изменении экспрессии полипептида, кодируемого нуклеиновой кислоты и является диагностическим критерием. Альтернативно, композиция полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в тестируемом образце, сравнивается с композицией полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой в контрольном образце (например, присутствии различных вариантов сплайсинга). Разница композиции полипептида в тестируемом образце по сравнению с композицией полипептида в контрольном образце является диагностическим критерием. В другом аспекте можно оценить как уровень или количество, так и композицию полипептида в тестируемом образце и в контрольном образце. Разница в количестве или уровне полипептида в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом; разница в композиции тестируемого образца по сравнению с контрольным образцом; или как разница в количестве или уровне, так и разница в композиции указывают на то, следует ли лечить субъекта повышенным или пониженным уровнем антител к CD47.

[00369] Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что описанные выше способы также можно, по существу, применять для обнаружения маркеров, которые не включают в себя полиморфизм. В некоторых аспектах субъект, у которого берут образец для анализа, имеет активированную В-клеточную (ABC) DLBCL. В некоторых аспектах субъект, у которого берут образец для анализа, имеет DLBCL, ассоциируемую с зародышевым центром В-клеток (GCB). В некоторых аспектах субъект имеет повышенную экспрессию CD47 по сравнению с (нормальным) контролем, и субъекту вводят антитело к CD47, необязательно, субъект имеет DLBCL ABC-типа или DLBCL, ассоциируемую с зародышевым центром В-клеток (GCB). Определение статуса ABC или GCB может быть выполнено, например, путем профилирования экспрессии генов.

[00370] Анализы могут быть дополнительно выполнены для определения эффективных доз терапевтического (например, антитела к CD47 или антитела к CD20), которое должно быть введено

субъекту. Одним из примеров такого анализа является анализ занятости рецептора (RO), который измеряет уровень занятости связывающими агентами, например антителом к CD47 (Ab). Целью измерения уровня RO CD47 является определение взаимосвязи между дозами связывающего CD47 агента, насыщения рецептора CD47 и фармакологического эффекта. Процент занятости рецептора во времени может обеспечить полезную информацию о количестве лекарственного средства или продолжительности воздействия, необходимого для получения требуемого фармакологического эффекта. Этот анализ можно применять для определения общего уровня RO в организме путем измерения RO CD47 на суррогатных клетках, например, на CD45 отрицательных (–) эритроцитах (RBC) и CD45-положительных (+) белых кровяных клетках (WBC) или других популяциях клеток, например, костных мозговых или тканевых клетках, полученных через биоптаты ткани. Анализ RO также можно применять для определения RO CD47 на клетках-мишенях, например, эритроцитах, клетках лейкоза или солидных опухолевых клетках для связывания CD47 и/или для блокирования.

[00371] Представляет интерес применение этого анализа для определения порога занятости рецептора CD47, который коррелирует с требуемым фармакологическим эффектом. Этот порог может быть определен анализами, проведенными *ex vivo* (*in vitro*), или анализом образцов во время дозирования/лечения *in vivo*.

[00372] В одном варианте анализа стандартную кривую связывания CD47 на интересующих клетках строят с помощью антител, конъюгированных с флуорохромом, в различных концентрациях. Занятость рецептора измеряют путем инкубации клеток-мишеней с немеченым антителом при различных концентрациях, а затем клетки либо анализируют в условиях фагоцитоза *in vitro*, либо инкубируют с насыщающей концентрацией меченого антитела на основе стандартной кривой и анализируют на связывание с помощью проточной цитометрии. Занятость рецептора рассчитывали следующим образом:
$$\% RO = 100 - ((MFI_{\text{тест}} - MFI_{\text{неокрашенный}}) / (MFI_{\text{насыщенный STD}} - MFI_{\text{неокрашенный}})) \times 100$$

[00373] В других вариантах осуществления анализ проводят путем введения пациенту определенной дозы антитела с получением образца ткани, например, образца крови пациента, обычно до и после введения антитела. Образец ткани инкубируют с насыщающей концентрацией меченого антитела и анализируют с помощью проточной цитометрии. Анализ может проводиться, например, по эритроцитам, лейкоцитам, раковым клеткам и т. д.

[00374] Было обнаружено, что примиряющая доза, которая достигает по меньшей мере около 80% насыщения CD47 на эритроцитах, достаточна для индукции компенсации анемии и снижения степени анемии при последующих дозах. Было обнаружено, что для человека примиряющая доза соответствует обсуждаемой выше, т. е. от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, например, 1 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления проводят анализ занятости рецептора агента, связывающегося с CD47-кандидатом, для определения уровня примиряющей дозы, которая обеспечивает по меньшей мере около 50% насыщения эритроцитов, по меньшей мере около 60% насыщения, по меньшей мере около 70% насыщения, при по меньшей мере около 80% насыщения, по меньшей мере около 90% насыщения, по меньшей мере около 95% насыщения, по меньшей мере около 99% насыщения или более.

[00375] В некоторых вариантах осуществления проводят анализ занятости рецептора для определения подходящей примиряющей дозы для агента-кандидата к CD47, например, антитела, которое связывается с CD47, полипептидом SIRPα и т. д.

Способы применения

[00376] Предложены способы лечения субъекта терапевтической дозой агента к CD47. Например, способ может включать лечение субъекта-человека, имеющего злокачественное новообразование CD20+, или уменьшение размера злокачественного новообразования CD20+ у субъекта-человека, включающий: (a) введение субъекту антитела к CD47 в дозе, превышающей или равной 10 мг антитела на кг массы тела, и (b) введение субъекту антитела к CD20. В различных вариантах осуществления перед введением антитела к CD47 и антитела к CD20 субъекту способы дополнительно включают определение наличия у субъекта В-клеток, что может означать, что субъект соответствует критериям для получения лечения антителами.

[00377] Способы могут включать стадию введения субъекту праймера с последующей стадией введения терапевтически эффективной дозы агента к CD47. В некоторых вариантах осуществления стадию введения терапевтически эффективной дозы проводят через по меньшей мере около 3 дней (например, через по меньшей мере около 4 дней, через по меньшей мере около 5 дней, через по меньшей мере около 6 дней, через по меньшей мере около 7 дней, через по меньшей мере около 8 дней, через по меньшей мере около 9 дней или через по меньшей мере около 10 дней) после начала введения праймера. Этот период времени, например, достаточен для обеспечения повышенной продукции ретикулоцитов у индивидуума.

[00378] Введение терапевтически эффективной дозы агента к CD47 может быть достигнуто рядом различных способов. В некоторых случаях после введения праймера вводят две или более терапевтически эффективных дозы. Подходящее введение терапевтически эффективной дозы может предусматривать введение однократной дозы или может предусматривать введение доз ежедневно, раз в полгода, еженедельно, один раз в две недели, один раз в месяц, ежегодно и т. д. В некоторых случаях терапевтически эффективную дозу вводят в виде двух или более доз с нарастающей концентрацией (т. е. возрастающих доз), причем (i) все дозы являются терапевтическими дозами, или причем (ii) субтерапевтическая доза (или две или более субтерапевтических доз), и терапевтические дозы достигаются за счет указанного повышения. В качестве одного не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т. е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может быть введена еженедельно, начиная с подтерапевтической дозы (например, дозы менее 10 мг/кг, например, доза 5 мг/кг, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2 мг/кг, 1 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена с помощью конкретного приращения (например, на 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) или с переменными приращениями до достижения терапевтической дозы (например, 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг, 60 мг/кг), при этом введение может прекращаться или продолжаться с помощью одной или более дополнительных терапевтических доз (например, непрерывных терапевтических доз, увеличенных терапевтических доз, например, доз 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг, 60 мг/кг). В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т. е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может быть введена еженедельно, начиная с одной или более относительно более низких терапевтических доз (например, дозы 10 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена конкретным шагом повышения дозы (например, 10 мг/кг или 15 мг/кг), или с переменными шагами повышения дозы, до достижения относительно более высокой терапевтической дозы (например, 30 мг/кг, 45 мг/кг, 60 мг/кг, 100 мг/кг и т. д.), при этом введение может прекращаться или продолжаться (например, одна или более непрерывных терапевтических доз или повышение дозы, например, дозы 30 мг/кг, 45 мг/кг, 60 мг/кг, 100 мг/кг и т. д.). В некоторых вариантах

осуществления введение терапевтически эффективной дозы может представлять собой непрерывную инфузию, а доза может быть изменена (например, увеличена) с течением времени.

[00379] Дозировка и частота могут варьироваться в зависимости от периода полужизни агента к CD47 у пациента. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие рекомендации будут скорректированы с учетом молекулярной массы активного агента, т.е. при применении фрагментов антител, при применении конъюгатов антител, при применении реагентов SIRP α , при применении растворимых пептидов CD47 и т. д. Дозировка также может быть изменена для локального введения, т. е. интраназально, ингаляционно и т. д., или для системного введения, т. е. внутримышечно (в/м), внутривенно (в/в), подкожно (п/к) и т. п.

[00380] Начальная доза агента, связывающего CD47, включая первичную дозу, но не ограничиваясь ею, может привести к гемагглютинации в течение периода времени сразу после инфузии. Не привязываясь к теории, полагают, что начальная доза поливалентного агента, связывающего CD47, может вызывать перекрестное связывание эритроцитов, связанных с агентом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, связывающий CD47, вводят пациенту в начальной дозе и, необязательно, в последующих дозах в течение периода времени и/или в такой концентрации, которая снижает вероятность гематологических микроокружений при высокой локальной концентрации эритроцитов и агента.

[00381] В некоторых вариантах осуществления начальную дозу агента, связывающего CD47, вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 часов, по меньшей мере около 2,5 часа, по меньшей мере около 3 часов, по меньшей мере около 3,5 часа, по меньшей мере около 4 часов, по меньшей мере около 4,5 часа, по меньшей мере около 5 часов, по меньшей мере около 6 часов или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 часа до около 6 часов; например, от около 3 часов до около 4 часов. В некоторых таких вариантах осуществления доза агента в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например, от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

[00382] В других вариантах осуществления начальную дозу агента, связывающего CD47, например, первичную дозу вводят путем непрерывного слияния, т. е. в качестве осмотического насоса, трансдермального пластыря и т. д., причем дозу вводят в течение по меньшей мере около 6 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 24 часов, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней. Многие такие системы известны в данной области техники. Например, технология DUROS обеспечивает двухкамерную систему, отделенную поршнем. Один из отсеков состоит из осмотического двигателя, специально разработанного с избытком твердого NaCl, так что он остается в течение всего периода введения и обеспечивает постоянный осмотический градиент. Также он состоит из полупроницаемой мембраны на одном конце, через которую вода втягивается в осмотический двигатель и устанавливает большой и постоянный осмотический градиент между тканевой водой и осмотическим двигателем. Другой отсек состоит из раствора лекарственного средства с отверстием, из которого лекарственное средство высвобождается за счет осмотического градиента. Это помогает обеспечить местную и системную доставку лекарственных средств при имплантации у человека. Предпочтительным местом имплантации является подкожное размещение на внутренней стороне плеча.

[00383] После введения примиряющего агента и в течение периода времени, эффективного для увеличения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу агента к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельного дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу агента к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны. После примиряющей дозы снижается гемагглютинация.

[00384] Дополнительные агенты могут повысить эффективность агентов к CD47. Антитело к CD47 можно вводить в комбинации или перед дополнительным агентом.

[00385] Комбинация антитела к CD47 с дополнительным агентом, описанным в настоящем документе, вводится пациентам с подтипами опухолей, которые реагируют на эти виды терапии. Эти опухоли могут характеризоваться более высокой частотой мутаций, что приводит к большему количеству опухолевых антигенов, следовательно, они являются более иммуногенными, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления пациенты, получавшие комбинированную терапию, реагируют на лечение иммунным активатором или ингибитором контрольной точки; однако это представляет собой подмножество приблизительно 25% пациентов в конкретном потенциально чувствительном субтипе опухоли. В некоторых вариантах осуществления индивидуумы могут быть чувствительными или резистентными к терапии препаратами платины.

[00386] В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые способы включают стадию введения субъекту праймера с последующей стадией введения субъекту терапевтически эффективной дозы антитела к CD47 и дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления стадию введения терапевтически эффективной дозы проводят через по меньшей мере около 3 дней (например, через по меньшей мере около 4 дней, через по меньшей мере около 5 дней, через по меньшей мере около 6 дней, через по меньшей мере около 7 дней, через по меньшей мере около 8 дней, через по меньшей мере около 9 дней или через по меньшей мере около 10 дней) после начала введения праймера. Этот период времени, например, достаточен для обеспечения повышенной продукции ретикулоцитов у индивидуума.

[00387] Введение терапевтически эффективной дозы антитела к CD47 и/или дополнительного агента может быть достигнуто рядом различных способов. В некоторых случаях после введения праймера вводят две или более терапевтически эффективных дозы. Подходящее введение терапевтически эффективной дозы может предусматривать введение однократной дозы или может предусматривать введение доз ежедневно, раз в полгода, еженедельно, один раз в две недели, один раз в месяц, ежегодно и т. д. В некоторых случаях терапевтически эффективную дозу вводят в виде двух или более доз с нарастающей концентрацией (т. е. возрастающих доз), причем (i) все дозы являются терапевтическими дозами, или причем (ii) субтерапевтическая доза (или две или более субтерапевтических доз), и терапевтические дозы достигаются за счет указанного повышения. В качестве одного не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т. е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может быть введена еженедельно, начиная с подтерапевтической дозы (например, дозы 5 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена конкретным шагом повышения дозы (например, 5 мг/кг) или с переменными шагами повышения дозы до тех пор, пока терапевтическая доза (например, 30 мг/кг) не будет достигнута, при этом введение может прекращаться или продолжаться

(например, непрерывные терапевтические дозы, например, дозы 30 мг/кг). В качестве другого не имеющего ограничительного характера примера для иллюстрации возрастающей концентрации (т. е. увеличения доз) терапевтически эффективная доза может быть введена еженедельно, начиная с терапевтической дозы (например, дозы 10 мг/кг), и каждая последующая доза может быть увеличена конкретным шагом повышения дозы (например, 10 мг/кг) или с переменными шагами повышения дозы до достижения терапевтической дозы (например, 30 мг/кг, 100 мг/кг и т. д.), при этом введение может прекращаться или продолжаться (например, непрерывные терапевтические дозы, например, дозы 30 мг/кг, 100 мг/кг и т. д.). В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективной дозы может представлять собой непрерывную инфузию, а доза может быть изменена (например, увеличена) с течением времени.

[00388] Дозировка и частота могут варьироваться в зависимости от периода полувыведения антитела к CD47 и/или дополнительного агента у пациента. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что такие рекомендации будут скорректированы с учетом молекулярной массы активного агента, т.е. при применении фрагментов антител, при применении конъюгатов антител, при применении реагентов SIRP α , при применении растворимых пептидов CD47 и т. д. Дозировка также может быть изменена для локального введения, т. е. интраназально, ингаляционно и т. д., или для системного введения, т. е. в/м, в/б, в/в, п/к и т. п.

[00389] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к CD47 вводят пациенту в начальной дозе и, необязательно, в последующих дозах в течение периода времени и/или в такой концентрации, которая снижает вероятность гематологических микроокружений при высокой локальной концентрации эритроцитов и агента.

[00390] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения начальную дозу антитела к CD47 вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 часов, по меньшей мере около 2,5 часа, по меньшей мере около 3 часов, по меньшей мере около 3,5 часа, по меньшей мере около 4 часов, по меньшей мере около 4,5 часа, по меньшей мере около 5 часов, по меньшей мере около 6 часов или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 часа до около 6 часов; например, от около 3 часов до около 4 часов. В некоторых таких вариантах осуществления доза агента в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например, от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

Дальнейшие комбинированные терапии

[00391] В некоторых вариантах осуществления предложенное в настоящем документе антитело вводят по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом. Любой подходящий дополнительный терапевтический агент можно вводить с антителом, предложенным в настоящем документе.

[00392] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент включает иммуностимулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий агент представляет собой агент, который блокирует передачу сигналов ингибирующего рецептора иммунной клетки или его лиганда. В некоторых аспектах ингибирующий рецептор или лиганд представляет собой PD-1 или PD-L1. В некоторых аспектах агент выбран из антитела к PD-1 (например, пембролизумаба или ниволумаба) и антитела к PD-L1 (например, атезолизумаба) и их комбинаций. В некоторых аспектах агент

представляет собой пембролизумаб. В некоторых аспектах агент представляет собой ниволумаб. В некоторых аспектах агент представляет собой атезолизумаб.

[00393] В таблице 4 представлены последовательности тяжелой и легкой цепей атезолизумаба.

ТАБЛИЦА 4	Последовательности атезолизумаба
SEQ ID NO	Описание и последовательность
165	>Последовательность тяжелой цепи EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
166	>Последовательность легкой цепи DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC

[00394] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, выбран из антитела, пептидомиметика и малой молекулы. В некоторых аспектах дополнительный терапевтический агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, выбран из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, тителлизумаб, цемплимаб, BMS-936559, сульфамометоксина 1, сульфаметизола 2 и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой любое терапевтическое, известное в данной области техники, для обеспечения такой активности, например, как описано в Weinmann et al., *Chem Med Chem*, 2016, 14:1576 (DOI: 10.1002/cmdc.201500566), полностью включенной в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, содержится в той же фармацевтической композиции и антителе, предложенном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, готовят в другой фармацевтической композиции из антитела, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, вводят перед введением антитела, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, вводят после введения антитела, предложенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, вводят одновременно с антителом, предложенным в настоящем документе, но агент и антитело вводят в отдельных фармацевтических композициях.

[00395] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент содержит ингибитор Bcl-2/Bcl-xL. Ингибитор Bcl-2/Bcl-xL может включать в себя венетоклакс, навитоклакс и/или AZD0466 или другие. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2/Bcl-xL входит в состав той же фармацевтической композиции, что и антитело, представленное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2/Bcl-xL входит в состав фармацевтической композиции,

отличной от антитела, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2/Bcl-xL вводят до введения антитела, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2/Bcl-xL вводят после введения антитела, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2/Bcl-xL вводят одновременно с антителом, предложенным в настоящем документе, но ингибитор Bcl-2/Bcl-xL и антитело вводят в отдельных фармацевтических композициях.

[00396] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты включают одну или более химиотерапевтических средств. Примеры химиотерапевтических средств включают антиметаболитные противоопухолевые средства (например, фторурацил, кладрибин, метотрексат, меркаптопурин, пеметрексед, гемцитабин, капецитабин, гидроксимочевину, флударабин, пралатрексат, неларабин, клофарабин, децитабин, цитарабин и флоксуридин), алкилирующие средства (например, бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, ломустин, бусульфид, дакарбазин, темозоломид, алтретамин и титела) и противоопухолевые препараты платины (например, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин).

Статус субъекта, соответствие критериям и лечение

[00397] Субъект с раком, которому вводят агент к CD47 и агент к CD20, может иметь определенный статус. Статус можно применять для определения соответствия субъекта критериям для приема терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления субъект, который определен как соответствующий критериям, с большей вероятностью получит пользу от введения обоих агентов по сравнению с другим субъектом, который определен как несоответствующий критериям.

[00398] См. ФИГ. 1, на которой представлен пример процесса определения соответствия субъекта 110 с гемобластом критериям для получения лечения в соответствии с вариантом осуществления. Субъекта 110 с гемобластом оценивают на предмет его/ее статуса, чтобы определить соответствие субъекта с гемобластом критериям для получения лечения.

[00399] Общие примеры состояния субъекта могут включать наличие или отсутствие у субъекта В-клеток, тип рака, которым страдает субъект в настоящее время, количество предшествующих терапий, которые получал субъект, наличие у субъекта рецидива или рефрактерность к определенным методам лечения, может ли субъект получать лечение CAR-T, и количество времени, прошедшее с момента последнего лечения субъекта (например, лечение антителом к CD20).

[00400] В качестве одного конкретного примера, статус субъекта с гемобластом может быть таким, что у субъекта рецидив или рефрактерность по меньшей мере к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более чем 10 предшествующим линиям противораковой терапии. Дополнительные примеры статуса субъекта включают то, что субъект может быть невосприимчив к ритуксимабу. Субъект может быть устойчивым к ритуксимабу. Статус рефрактерности к ритуксимабу может заключаться в отсутствии ответа или прогрессировании заболевания во время любой предыдущей схемы лечения, содержащей ритуксимаб, или прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы ритуксимаба. Статус рефрактерности к ритуксимабу может заключаться в отсутствии ответа или прогрессировании заболевания во время последней предыдущей схемы лечения, содержащей ритуксимаб, или прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев после последней дозы ритуксимаба.

[00401] В некоторых аспектах статус субъекта включает в себя наличие у субъекта фолликулярной лимфомы (ФЛ) и/или получение по меньшей мере двух предшествующих системных терапий. В некоторых аспектах субъект имеет фолликулярную лимфому (ФЛ), переносит рецидив или невосприимчив к лечению после схемы терапии, содержащей ритуксимаб, или невосприимчив к ней.

[00402] В некоторых аспектах статус субъекта включает в себя наличие у субъекта рецидива или рефрактерной В-крупноклеточной лимфомы и/или получения двух или более линий системной терапии. В некоторых аспектах субъект имеет *de novo* или трансформированную В-крупноклеточную лимфому, рефрактерную к терапии первой линии, или рецидивирующую или рефрактерную к схемам лечения второй линии или аутологичную трансплантацию гемопоэтических клеток. В некоторых аспектах субъект имеет В-крупноклеточную лимфому, переносит рецидив или невосприимчив к лечению после двух или более линий системной терапии, включая схему, содержащую ритуксимаб.

[00403] В некоторых аспектах статус субъекта представляет собой присутствие или отсутствие В-клеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления статус субъекта представляет собой присутствие CD19+ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления статус субъекта представляет собой присутствие CD20+ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления статус субъекта представляет собой присутствие как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток.

[00404] Возвращаясь к ФИГ. 1, статус субъекта с гемобластомом применяется для определения 120 соответствия критериям субъекта с гемобластомом. На ФИГ. 1 представлен один вариант осуществления, в котором определение 120 соответствия критериям субъекта с гемобластомом, включает определение 115А наличия В-клеток у субъекта с гемобластомом. В одном варианте осуществления, если у субъекта установлено наличие В-клеток, то субъект соответствует критериям для получения лечения. Напротив, если у субъекта определено отсутствие присутствия В-клеток, субъект не соответствует критериям для получения лечения. В некоторых вариантах осуществления определение 120 соответствия критериям субъекта с гемобластомом может дополнительно включать определение того, соответствуют ли другие части статуса субъекта (например, тип рака субъекта, количество предшествующих терапий, рецидив или невосприимчивость субъекта к определенным видам терапии) установленным критериям приемлемости (например, критерии включения в клиническое исследование). В качестве примера, в дополнение к критерию приемлемости по наличию В-клеток, соответствующий критериям пациент получил по меньшей мере 2 предшествующие линии терапии, имеет DLBCL, и 4 недели назад последний раз получил лечение антителом к CD20.

[00405] В одном варианте осуществления наличие или отсутствие В-клеток можно определить путем получения образца от субъекта и выполнения анализа, как описано выше, на полученном образце. Такие анализы могут непосредственно измерить количество В-клеток в образце, полученном от субъекта. Количество В-клеток может быть выражено как общее количество В-клеток у субъекта, процент В-клеток из общего количества лимфоцитов или количество В-клеток на микролитр образца. В некоторых вариантах осуществления наличие или отсутствие В-клеток можно определить путем выполнения биопсии ткани (например, биопсии раковой ткани) и выполнения качественного анализа наличия или отсутствия В-клеток. Например, можно провести иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание В-клеток (например, В-клеток CD19 или CD20). ИГХ-окрашенные тканевые срезы могут быть качественно

проанализированы (например, патологоанатомом) и может быть присвоена оценка, далее называемая Н-оценкой, при этом оценка указывает на присутствие или отсутствие В-клеток.

[00406] Затем количество В-клеток можно применять для определения наличия или отсутствия В-клеток у субъекта. В одном варианте осуществления количество В-клеток сравнивают с пороговым значением. Если количество В-клеток превышает пороговое значение, то определяют, что у субъекта присутствуют В-клетки. Если количество В-клеток ниже порогового значения, то в этом случае определяют, что у субъекта отсутствуют В-клетки. В качестве одного примера, если количество В-клеток выражается в процентах от общего количества В-клеток из общего количества лимфоцитов, пороговое значение может составлять 5 процентов. Общее количество лимфоцитов может быть измерено через маркер, такой как CD45. В качестве другого примера, если количество В-клеток выражается в виде количества В-клеток на микролитр образца, пороговое значение может представлять собой одну В-клетку на микролитр. В некоторых сценариях пороговое значение может составлять сорок В-клеток на микролитр. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение устанавливают на основании предела обнаружения или предела количественного определения, применяемого для определения наличия В-клеток. Следовательно, в этих вариантах осуществления, если анализ позволяет надежно обнаруживать В-клетки (например, выше предела обнаружения или выше предела количественного определения), считается, что В-клетки присутствуют у субъекта.

[00407] В некоторых вариантах осуществления присутствие или отсутствие В-клеток напрямую не измеряют. Вместо этого измеряется суррогат присутствия или отсутствия В-клеток. Такое суррогатное измерение является информативным для определения наличия или отсутствия В-клеток у субъекта с гемобластозом. Примеры суррогатных маркеров наличия или отсутствия В-клеток включают количество времени, в течение которого субъект в последний раз получал терапию антителами к CD20, концентрацию антител к CD20, получаемых субъектом во время последней терапии, и концентрацию антител к CD20, получаемых субъектом во время терапии в настоящее время.

[00408] Чтобы определить, присутствуют или отсутствуют В-клетки у субъекта с помощью суррогатного маркера, измерение суррогатного маркера сравнивают с пороговым значением. В зависимости от конкретного измерения суррогатного маркера и того, находится ли измерение суррогатного маркера выше или ниже порога, определяют наличие или отсутствие В-клеток у субъекта.

[00409] Например, измерение суррогатного маркера представляет собой количество времени, в течение которого субъект получил терапию к CD20, и, следовательно, если субъект в последний раз получил терапию к CD20 выше порогового количества времени назад, то у субъекта присутствуют В-клетки. Если субъект последний получил терапию к CD20 ниже порогового значения времени назад, то у субъекта отсутствуют В-клетки. Если субъект ранее не получал терапию к CD20, то у субъекта присутствуют В-клетки или проводят различные измерения для определения наличия В-клеток. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24, по меньшей мере 25, по меньшей мере 26, по меньшей мере 27 или по меньшей мере

28 недель. В различных вариантах осуществления пороговое значение времени составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 недель. В некоторых вариантах осуществления пороговое значение времени составляет от 2 до 28 недель, от 4 до 24 недель, от 6 до 22 недель, от 8 до 20 недель, от 9 до 19 недель, от 10 до 18 недель, от 11 до 17 недель, от 12 до 18 недель, от 13 до 17 недель или от 14 до 16 недель.

[00410] В качестве другого примера, измерение суррогатного маркера представляет собой концентрацию терапии к CD20 в настоящее время у субъекта, и, следовательно, если субъект имеет концентрацию терапии к CD20, которая превышает пороговое значение, то В-клетки не присутствуют у субъекта. Если субъект имеет концентрацию терапии к CD20, которая находится ниже порогового значения, то у субъекта присутствуют В-клетки. В различных вариантах осуществления пороговое количество концентрации терапии к CD20 у субъекта основано на пределе обнаружения или пределе количественного определения, применяемого для определения концентрации терапии к CD20. Таким образом, в этих вариантах осуществления, если анализ позволяет надежно обнаружить терапию к CD20 (например, концентрацию терапии к CD20 выше предела обнаружения или выше предела количественного определения), то считается, что субъект получал терапию к CD20.

[00411] Возвращаясь к ФИГ. 1, соответствующие критериям субъекты (например, субъекты, у которых было определено наличие В-клеток) получают лечение. В различных вариантах осуществления лечение 135 субъекта с гемобластозом включает проведение 125 терапии к CD47 (например, магролимаб). В некоторых вариантах осуществления лечение 135 субъекта 110 с гемобластозом включает проведение 130 терапии к CD20 (например, ритуксимаб). В некоторых вариантах осуществления лечение 135 субъекта 110 с гемобластозом включает как проведение 125 терапии к CD47, так и проведение 130 терапии к CD20. Такие терапевтические средства можно дополнительно вводить в соответствии с конкретными циклами дозирования, как более подробно обсуждается ниже. После лечения за субъектом наблюдают 140 на предмет ответа и, при необходимости, субъект может пройти дополнительные циклы терапии.

[00412] В различных вариантах осуществления у субъектов, не соответствующих критериям для получения лечения (например, субъектов, у которых определено отсутствие В-клеток), терапия не проводится. В некоторых вариантах осуществления субъекты, не соответствующих критериям для получения лечения, подвергаются альтернативному лечению, которое не включает введение антитела к CD47 и/или CD20.

Иммуногистохимический анализ на наличие В-клеток

[00413] В различных вариантах осуществления наличие или отсутствие В-клеток у субъекта определяют посредством иммуногистохимического анализа. Биопсия ткани (например, биопсия злокачественного новообразования) может быть получена от пациента и подвергнута иммуноокрашиванию на В-клеточный маркер, например, CD19 или CD20. Иммуноокрашенные срезы тканей можно визуализировать для В-клеточного маркера, чтобы определить наличие или отсутствие В-клеток в ткани субъекта.

[00414] В различных вариантах осуществления иммуноокрашенные срезы ткани анализируют для расчета показателя (также называемого Н-показателем), отражающего наличие или отсутствие В-клеток. В различных вариантах осуществления оценка иммуноокрашенных срезов ткани проводится патологоанатомом.

[00415] В различных вариантах осуществления Н-показатель может быть оценен на основании интенсивности окрашивания В-клеток в ткани. Например, клетке в ткани может быть присвоено более высокое значение, если интенсивность окрашивания выше по сравнению с более низким значением, присвоенным другой клетке в ткани с более низкой интенсивностью окрашивания. В различных вариантах осуществления вычисляется процент клеток для каждого значения, а затем процент клеток взвешивается по значению для получения оценки процента клеток для этого значения. Оценки по разным значениям могут быть объединены для получения Н-показателя для субъекта.

[00416] Например, клеткам можно присвоить значение 0, 1, 2 или 3, причем 0 означает отсутствие окрашивания В-клеток, а 3 означает максимальную интенсивность окрашивания В-клеток. Рассчитывают процент клеток на каждом уровне интенсивности окрашивания и присваивают Н-показатель по следующей формуле: $[1 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 1) + 2 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 2) + 3 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 3)]$. В данном случае Н-показатель может находиться в диапазоне от 0 до 300.

[00417] Н-показатель можно применять для определения наличия или отсутствия В-клеток. В одном варианте осуществления Н-показатель для субъекта сравнивают с пороговым значением Н-показателя. Если значение Н-показателя для субъекта превышает пороговое значение Н-показателя, то считается, что у субъекта присутствуют В-клетки. Если значение Н-показателя для субъекта ниже порогового значения Н-показателя, считается, что у субъекта отсутствуют В-клетки. В различных вариантах осуществления пороговое значение Н-показателя составляет 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90% от максимального возможного значения Н-показателя. Например, если Н-показатель может находиться в диапазоне 0–300, причем 300 — максимальное возможное значение Н-показателя, то пороговое значение Н-показателя может составлять 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 или 270.

Дозирование

[00418] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективной дозы композиций, т. е. терапевтически эффективной дозы антитела к CD47 (например, магролимаба) и, необязательно, дополнительного агента, такого как антитело к CD20 (например, ритуксимаб). В различных вариантах осуществления способы нацелены на один или оба из CD47 или SIRPα.

[00419] Композиции вводят пациенту в количестве, достаточном для существенной абляции клеток-мишеней, как описано выше. Количество, достаточное для достижения этого, определяется как «терапевтически эффективная доза», которая может обеспечить улучшение показателей общей выживаемости. Однократное или многократное введение композиций может осуществляться в зависимости от дозировки и частоты, необходимых и переносимых пациентом. Конкретная доза, применяемая для лечения, будет зависеть от состояния здоровья и анамнеза млекопитающего, а также от других факторов, таких как возраст, вес, пол, способ введения, клиническая эффективность и т. д.

[00420] Клинически эффективные дозы комбинированных агентов по настоящему изобретению для лечения рака варьируются в зависимости от многих различных факторов, включая способ введения, участок-мишень, физиологическое состояние пациента, является ли пациент человеком или животным, другие вводимые лекарства и является ли лечение профилактическим или лечебным. Обычно пациент представляет собой человека, но также можно лечить и млекопитающих, не относящихся к человеку, например, животных-компаньонов, таких как собаки, кошки, лошади, и т. д. лабораторных

млекопитающие, такие как кролики, мышей, крыс, и т. д. и т. п. Дозы лечения можно титровать для оптимизации безопасности и эффективности.

[00421] Терапевтически эффективная доза антитела к CD47 может зависеть от применяемого конкретного агента, но обычно составляет около 20 мг/кг массы тела или более (например, около 20 мг/кг или более, около 25 мг/кг или более, около 30 мг/кг или более, около 35 мг/кг или более, около 40 мг/кг или более, около 45 мг/кг или более, около 50 мг/кг или более, или около 55 мг/кг или более, или около 60 мг/кг или более, или около 65 мг/кг или более, или около 70 мг/кг или более), или от около 20 мг/кг до около 70 мг/кг (например, от около 20 мг/кг до около 67,5 мг/кг, или от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг).

[00422] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет 20, 30, 45, 60 или 67,5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет от 20 до 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD47 составляет от 20 до 67,5 мг/кг.

[00423] Доза антитела к CD47 может представлять собой фиксированную дозу. Например, фиксированная доза может быть задана независимо от массы конкретного субъекта. В альтернативном варианте осуществления фиксированная доза может быть задана на основании массы конкретного субъекта, попадающего в конкретный диапазон массы, например, первый диапазон меньше или равно 100 кг; или второй диапазон более 100 кг. Фиксированная доза может представлять собой, например, 1000–5000, 2000–4000, 2000–3500, 2400–3500, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, 5000 мг или промежуточное количество мг.

[00424] Терапевтически эффективная доза антитела к CD20 может зависеть от применяемого конкретного агента, но может составлять около 100 мг антитела на м² площади поверхности тела или более (например, около 100 мг/м² или более, около 125 мг/м² или более, около 150 мг/м² или более, около 175 мг/м² или более, около 200 мг/м² или более, около 225 мг/м² или более, около 250 мг/м² или более, около 275 мг/м² или более, около 300 мг/м² или более, около 325 мг/м² или более, около 350 мг/м² или более, около 375 мг/м² или более, около 400 мг/м² или более, около 425 мг/м² или более, около 450 мг/м² или более, около 475 мг/м² или более, или около 500 мг/м² или более), или от около 300 мг/м² до около 450 мг/м² (например, от около 325 мг/м² до около 425 мг/м² или от около 350 мг/м² до около 400 мг/м²). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD20 составляет 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м². В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективная доза антитела к CD20 предпочтительно составляет 375 мг/м².

[00425] Доза антитела к CD20 может представлять собой фиксированную дозу. Например, фиксированная доза может быть задана независимо от массы конкретного субъекта. Альтернативно, осуществления фиксированная доза может быть задана на основе пола конкретного субъекта, например, первого диапазона для мужского пола (средняя площадь поверхности 1,9 м²) и второго диапазона для женского пола (средняя площадь поверхности 1,6 м²). Фиксированная доза может представлять собой, например, 500–2000, 600–1900, 700–1800, 800–1700, 900–1600, 1000–1700, 1100–1600, 1200–1500, 1300–1400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 мг или промежуточное количество мг.

[00426] Доза, необходимая для достижения и/или поддержания определенного уровня вводимой композиции в сыворотке, пропорциональна количеству времени между дозами и обратно пропорциональна количеству введенных доз. Таким образом, по мере увеличения частоты дозирования необходимая доза уменьшается. Специалист в данной области техники легко поймет и осуществит оптимизацию стратегий дозирования. Примерный режим лечения предусматривает введение один раз каждые две недели, или один раз в месяц, или один раз каждые 3–6 месяцев. Терапевтические средства по настоящему изобретению обычно вводят многократно. Интервалы между однократными дозами могут составлять неделю, месяц или год. Интервалы также могут быть нерегулярными, на что указывает измерение уровня терапевтического средства в крови пациента. Альтернативно, терапевтические средства по настоящему изобретению можно вводить в виде композиции с замедленным высвобождением, и в этом случае частота введения сокращается. Дозировка и частота варьируются в зависимости от периода полужизни полипептида у пациента.

[00427] «Поддерживающая доза» представляет собой терапевтически эффективную дозу. Например, в экспериментах по определению терапевтически эффективной дозы разным субъектам можно вводить несколько различных поддерживающих доз. Таким образом, некоторые из поддерживающих доз могут быть терапевтически эффективными дозами, а другие могут быть субтерапевтическими дозами.

[00428] В профилактических целях можно вводить относительно низкие дозы с относительно редкими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение до конца жизни. В других терапевтических применениях иногда применяют относительно высокие дозы с относительно короткими интервалами до тех пор, пока прогрессирование заболевания не уменьшится или не прекратится, и предпочтительно до тех пор, пока у пациента не проявится частичное или полное улучшение симптомов заболевания. После этого пациенту может быть назначен профилактический режим.

[00429] В других вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают лечение, уменьшение или предотвращение роста опухоли, метастазирования опухоли или опухолевой инвазии рака, включая карциному, гематологический рак, меланому, саркому, глиому и т. д. Для профилактического применения фармацевтические композиции или лекарственные средства вводят пациенту с предрасположенностью к заболеванию или иным образом подверженному риску заболевания, в количестве, достаточном для устранения или снижения риска, уменьшения тяжести или отсрочки начала заболевания, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы заболевания, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, проявляющиеся в процессе развития заболевания.

[00430] Токсичность описанных в настоящем документе комбинированных агентов может быть определена стандартными фармацевтическими процедурами в культурах клеток или экспериментальных животных, например, путем определения LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) или LD₁₀₀ (доза, летальная для 100% популяции). Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектом представляет собой терапевтический индекс. Данные, полученные из этих анализов клеточной культуры и исследований на животных, можно применять для составления диапазона дозировок, который не является токсичным для применения у человека. Дозировка белков, описанных в настоящем документе, предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают

эффективную дозу с малой токсичностью или без токсичности. Доза может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента.

Праймерные агенты и примирующая доза

[00431] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, праймер вводят перед введением субъекту терапевтически эффективной дозы антитела к CD47. Подходящие праймерные агенты включают ферментимулирующий агент (ESA) и/или примирующую дозу антитела к CD47. После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Введение может быть выполнено в соответствии со способами, описанными в конической заявке на патент USSN 14/769 069, в настоящем документе специально включенной в настоящий документ путем ссылки.

[00432] В некоторых вариантах осуществления введение комбинации агентов по изобретению комбинируют с эффективной дозой агента, который увеличивает гемокрит пациента, например, агенты, стимулирующие эритропоэтин (ESA). Такие агенты известны и применяются в данной области техники, включая, например, Aranesp[®] (дарбепозтин альфа), Erogen[®]/NF/Procrit[®]/NF (эпоэтин альфа), Omontys[®] (пегинесатид), Procrit[®] и т. д.

[00433] Термин «примирующая доза», который применяется в настоящем документе, относится к дозе агента к CD47, которая примирует субъекта для введения терапевтически эффективной дозы агента к CD47, так что терапевтически эффективная доза не приводит к серьезной потере эритроцитов (сниженному гематокриту или снижению гемоглобина). Конкретная подходящая примирующая доза агента к CD47 может варьироваться в зависимости от природы применяемого агента и множества специфических для субъекта факторов (например, возраста, веса и т. д.). Примеры подходящих примирующих доз агента к CD47 включают от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,5 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 1 мг/кг, около 2 мг/кг, около 3 мг/кг, около 4 мг/кг, около 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления примирующая доза предпочтительно составляет 1 мг/кг.

[00434] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, антитело к CD47 вводят субъекту в качестве примирующей дозы в диапазоне от около 0,5 мг до около 10 мг, например, от около 0,5 до около 5 мг/кг антитела, необязательно, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2 мг/кг или 1 мг/кг антитела. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят субъекту в виде дозы в диапазоне от около 20 до около 67,5 мг/кг антитела, необязательно, от 15 до 60 мг/кг антитела, необязательно, от 30 до 60 мг/кг антитела, необязательно, 15 мг/кг антитела, 20 мг/кг антитела, 30 мг/кг антитела, 45 мг/кг антитела, 60 мг/кг антитела или 67,5 мг/кг антитела.

[00435] Примирующая доза антитела к CD47 может представлять собой фиксированную примирующую дозу. Например, фиксированная примирующая доза может быть задана независимо от массы конкретного субъекта. В альтернативном варианте осуществления фиксированная примирующая доза может быть задана на основании массы конкретного субъекта, попадающего в конкретный диапазон массы, например, первый диапазон меньше или равный 100 кг; или второй диапазон более 100 кг. Фиксированная доза

может представлять собой, например, 10–200, 50а–100, 80–800, 80–400, 80–200, 70–90, 75–85, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 240, 300, 320, 400, 500, 600, 700 от 800 мг или промежуточное количество мг.

[00436] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения праймер вводят перед введением субъекту терапевтически эффективной дозы агента к CD47. Подходящие праймерные агенты включают ферментимулирующий агент (ESA) и/или примиряющую дозу агента к CD47. После введения примиряющего агента и в течение периода времени, эффективного для увеличения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу агента к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных дозы вводят после введения праймера. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу агента к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны.

[00437] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена эффективная примиряющая доза Nu-5F9G4, причем эффективная примиряющая доза для человека составляет около 1 мг/кг, например, от по меньшей мере около 0,5 мг/кг до не более около 5 мг/кг; от по меньшей мере около 0,75 мг/кг до не более чем около 1,25 мг/кг; от по меньшей мере около 0,95 мг/кг до не более чем около 1,05 мг/кг; и может составлять около 1 мг/кг.

[00438] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения начальную дозу агента, связывающего CD47, вводят в течение периода, составляющего по меньшей мере около 2 часов, по меньшей мере около 2,5 часа, по меньшей мере около 3 часов, по меньшей мере около 3,5 часа, по меньшей мере около 4 часов, по меньшей мере около 4,5 часа, по меньшей мере около 5 часов, по меньшей мере около 6 часов или более. В некоторых вариантах осуществления начальную дозу вводят в течение периода времени от около 2,5 часа до около 6 часов; например, от около 3 часов до около 4 часов. В некоторых таких вариантах осуществления доза агента в инфузате составляет от около 0,05 мг/мл до около 0,5 мг/мл; например, от около 0,1 мг/мл до около 0,25 мг/мл.

[00439] В некоторых вариантах осуществления примиряющая доза может быть доставлена подкожно посредством инъекций, трансдермального пластыря, осмотического насоса и т. п., как известно в данной области техники.

[00440] После введения примиряющего агента и в течение периода времени, эффективного для увеличения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу агента к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельной дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу агента к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны.

[00441] В других вариантах осуществления начальную дозу агента, связывающего CD47, например, примиряющую дозу вводят путем непрерывного слияния, т. е. в качестве осмотического насоса, трансдермального пластыря и т. д., причем дозу вводят в течение по меньшей мере около 6 часов, по меньшей мере около 12 часов, по меньшей мере около 24 часов, по меньшей мере около 2 дней, по меньшей мере около 3 дней. Многие такие системы известны в данной области техники. Например,

технология DUROS обеспечивает двухкамерную систему, отделенную поршнем. Один из отсеков состоит из осмотического двигателя, специально разработанного с избытком твердого NaCl, так что он остается в течение всего периода введения и обеспечивает постоянный осмотический градиент. Также он состоит из полупроницаемой мембраны на одном конце, через которую вода втягивается в осмотический двигатель и устанавливает большой и постоянный осмотический градиент между тканевой водой и осмотическим двигателем. Другой отсек состоит из раствора лекарственного средства с отверстием, из которого лекарственное средство высвобождается за счет осмотического градиента. Это помогает обеспечить местную и системную доставку лекарственных средств при имплантации у человека. Предпочтительным местом имплантации является подкожное размещение на внутренней стороне плеча.

[00442] После введения праймера и обеспечения периода времени, эффективного для повышения продукции ретикулоцитов, вводят терапевтическую дозу антитела к CD47. Терапевтическую дозу можно вводить несколькими различными способами. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтически эффективных доз вводят после введения праймера, например, в режиме еженедельного дозирования. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу антитела к CD47 вводят в виде двух или более доз возрастающей концентрации, в других случаях дозы эквивалентны. После примиряющей дозы снижается гемагглютинация.

Циклы дозирования

[00443] Способ лечения субъекта-человека со злокачественным новообразованием CD20+ или уменьшения размера злокачественного новообразования CD20+ у субъекта-человека может включать по меньшей мере один цикл (а) введения субъекту антитела к CD47 в дозе, превышающей или равной до 10 мг антител на кг массы тела; и (b) введение субъекту антитела к CD20. В различных вариантах осуществления способы нацелены на один или оба из CD47 или SIRP α .

[00444] Антитело к CD47 можно вводить субъекту в заданном цикле в виде дозы в диапазоне от около 20 до около 67,5 мг антитела на кг массы тела, необязательно, от 20 до 30 мг антитела на кг массы тела, необязательно, 20 мг антитела на кг массы тела, 30 мг антитела на кг массы тела, 45 мг антитела на кг массы тела, 60 мг антитела на кг массы тела или 67,5 мг антитела на кг массы тела.

[00445] В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD47 составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой Hu5F9 (например, Hu5F9-G4) составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой Hu5F9 (например, Hu5F9-G4) составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой Hu5F9 (например, Hu5F9-G4) составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой Hu5F9

(например, Nu5F9-G4) составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD20 составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD20 составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD20 составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD20 составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой антитела к CD20 составляет восемь недель. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой ритуксимаба составляет неделю. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой ритуксимаба составляет две недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой ритуксимаба составляет три недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой ритуксимаба составляет четыре недели. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждой однократной дозой ритуксимаба составляет восемь недель.

[00446] В различных вариантах осуществления введение антитела к CD47 и/или введение антитела к CD20 может происходить в одном или более циклах, например, первый цикл может иметь первую схему дозирования, а один или более последующих циклов могут иметь схему(-ы) дозирования, которая(-ые) отличается(-ются) от схемы дозирования первого цикла (или является такой же). В различных вариантах осуществления интервалы дозирования первого цикла и второго цикла являются одинаковыми (например, агент к CD47 вводят один раз в неделю), а интервалы дозирования третьего цикла и дополнительные циклы отличаются от первого и второго циклов (например, агент к CD47 вводят один раз каждые две недели). Интервалы дозирования третьего цикла и дополнительные циклы могут быть одинаковыми. Например, антитело к CD47 можно вводить в первом цикле, содержащем дозу антитела один раз в неделю; второй цикл, включающий дозу антитела один раз в неделю; третий цикл, включающий дозу антитела один раз каждые две недели; четвертый цикл, включающий дозу антитела один раз каждые две недели; и дополнительные циклы, включающие дозу антитела один раз каждые две недели, например, как определено врачом. Первый цикл, второй цикл, третий цикл и дополнительные циклы могут длиться 4 недели.

[00447] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к CD47 можно вводить субъекту по меньшей мере в трех отдельных циклах по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение дозы антитела к CD47 один раз в неделю; второй цикл, включающий (2) введение дозы антитела к CD47 один раз в неделю; и третий цикл, включающий (3) введение дозы антитела к CD47 один раз в две недели.

[00448] В различных вариантах осуществления данного изобретения антитело к CD20 можно вводить субъекту по меньшей мере в трех отдельных циклах по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение дозы антитела к CD20 один раз в неделю; второй цикл, включающий (2) введение дозы антитела к CD20 один раз в 4 недели; и третий цикл, включающий (3) введение дозы антитела к CD20 один раз в 4 недели. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 можно дополнительно вводить субъекту в течение дополнительных циклов. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 можно вводить один раз в 4 недели или вводить один раз каждые 8 недель в течение дополнительных циклов.

[00449] В различных вариантах осуществления примиряющую дозу антитела к CD47 вводят субъекту в заданном цикле до введения субъекту антитела к CD47 в дозе более или равной 10 мг антитела на кг массы тела. Примиряющая доза может составлять 1 мг антитела на кг массы тела. Примиряющую дозу можно вводить субъекту в течение около 3 часов.

[00450] В конкретных вариантах осуществления антитело к CD47 и антитело к CD20 вводят субъекту в соответствии со следующими циклами:

Цикл 1 (4 недели)

- примиряющая доза 1 мг/кг антитела к CD47 в день 1
- еженедельная доза 30 мг/кг антитела к CD47, начиная с дня 8
- еженедельная доза 375 мг/м² ритуксимаба или эквивалентная доза антитела к CD20, начиная с дня 8

Цикл 2 (4 недели)

- еженедельная доза 30 мг/кг антитела к CD47
- ежемесячная доза 375 мг/м² ритуксимаба или эквивалентная доза антитела к CD20

Циклы 3–5

- 30 мг/кг антитела к CD47 раз в две недели
- ежемесячная доза 375 мг/м² ритуксимаба или эквивалентная доза антитела к CD20

Цикл 6+ (продолжение до потери клинического эффекта)

- доза 30 мг/кг антитела к CD47 раз в две недели
- раз в два месяца доза ритуксимаб 375 мг/м² или эквивалентная доза антитела к CD20

[00451] В различных вариантах осуществления первый цикл включает введение примиряющей дозы антитела к CD47 с последующим введением еженедельной дозы (например, один раз в неделю) антитела к CD47. Еженедельную дозу антитела к CD47 можно вводить во время второго цикла. После второго цикла антитело к CD47 можно вводить в течение третьего цикла один раз в две недели. В различных вариантах осуществления антитело к CD47 можно продолжать вводить во время четвертого и пятого цикла. В различных вариантах осуществления антитело к CD47 вводят в последующих циклах до достижения терапевтического ответа. В различных вариантах осуществления антитело к CD20 также можно вводить в течение каждого из первого цикла, второго цикла, третьего цикла, четвертого цикла, пятого цикла и последующих циклов. В различных вариантах осуществления дозу антитела к CD20 вводят еженедельно в течение первого цикла, ежемесячно во время второго, третьего, четвертого и пятого циклов и раз в два месяца в последующих циклах.

[00452] В качестве примера, антитело к CD47 можно вводить субъекту в первом цикле, включающем примиряющую дозу 1 мг антитела на кг массы тела на 1 день с последующим введением дозы 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю (например, день 8, день 15 и т. д.). Первый цикл может длиться 4 недели. Антитело к CD20 можно вводить субъекту в первом цикле один раз в неделю при дозе 375 мг/м² антитела. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00453] Антитело к CD47 можно вводить во втором цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз в неделю. Второй цикл может длиться 4 недели. Антитело к CD20 можно вводить во втором

цикле один раз каждые четыре недели (например, ежемесячно) при дозе 375 мг/м² антитела. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00454] В различных вариантах осуществления антитело к CD47 и антитело к CD20 можно вводить пациенту в тот же день (например, еженедельные дозы в день 8, день 15 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления в те дни, когда пациенту вводят обе терапии, антитело к CD20 перед введением антитела к CD47. В других вариантах осуществления в те дни, когда пациенту вводят оба препарата, антитело к CD47 можно вводить перед введением антитела к CD20.

[00455] Антитело к CD47 можно вводить в третьем цикле, включающем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели. Третий цикл может длиться 4 недели. Антитело к CD20 можно вводить в третьем цикле один раз каждые четыре недели (например, ежемесячно) в дозе 375 мг/м² антитела. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00456] В различных вариантах осуществления третий цикл можно повторять через один или более дополнительных циклов. В одном варианте осуществления третий цикл повторяют дважды (например, через четвертый цикл и пятый цикл).

[00457] В различных вариантах осуществления антитело к CD47 можно вводить в шестом цикле, содержащем дозу 30 мг антитела на кг массы тела один раз каждые две недели. В различных вариантах осуществления шестой цикл дополнительно включает введение антитела к CD20 один раз в месяц при дозе 375 мг/м² антитела. Шестой цикл может представлять собой набор недель или, в некоторых вариантах осуществления, может зависеть от того, реагирует ли пациент на лечение. Например, как только пациент отвечает на лечение, шестой цикл может быть прекращен через несколько недель после того, как у пациента проявится клиническая польза. В качестве другого примера, шестой цикл может быть прекращен, если после лечения пациента в шестом цикле у пациента отсутствует клинический ответ на лечение. В качестве другого примера, шестой цикл может быть прекращен, если после лечения пациента в шестом цикле клиническая польза от лечения исчезает. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00458] Могут быть применены дополнительные циклы. Например, можно применять по меньшей мере один дополнительный цикл, необязательно, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более 20 дополнительных циклов. Режим дозирования по меньшей мере одного дополнительного цикла может быть таким же, как во втором цикле, необязательно, в котором часть схемы дозирования антителом к CD20 прекращают после завершения 6 полных циклов. Необязательно, часть схемы дозирования антителом к CD20 может быть продолжена после завершения 6 циклов, например, следуя протоколу дозирования один раз в месяц или один раз в два месяца. По меньшей мере один дополнительный цикл может длиться 4 недели.

[00459] Также в настоящем документе описан способ лечения или уменьшения размера злокачественного новообразования у субъекта-человека, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в

неделю, начиная с одной недели после T0, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. Злокачественное новообразование может быть по меньшей мере одним из: злокачественное новообразование CD20+, В-клеточный рак, неходжкинская лимфома (НХЛ), индолентная лимфома, фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома маргинальной зоны или диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL). В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00460] Также в настоящем документе описан способ лечения или уменьшения размера злокачественного новообразования CD20+ у субъекта-человека, включающий введение антитела к CD47, которое представляет собой Hu5F9-G4, и антитела к CD20, которое представляет собой ритуксимаб, субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T0 или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T0, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз

каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Злокачественное новообразование CD20+ могут представлять собой по меньшей мере одно из: В-клеточный рак, неходжкинская лимфома (НХЛ), индолентная лимфома, фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома маргинальной зоны или диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL). В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00461] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с злокачественным новообразованием CD20+, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00462] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с лимфомой, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с

дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00463] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с НХЛ, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет

терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00464] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

[00465] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с индолентной лимфомой, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего,

четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00466] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с фолликулярной лимфой (ФЛ), включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20 (например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRPα.

[00467] Также в настоящем документе описан способ лечения субъекта-человека с лимфомой маргинальной зоны, включающий введение антитела к CD47 (например, Hu5F9-G4) и антитела к CD20

(например, ритуксимаба) субъекту для в течение по меньшей мере двух отдельных циклов по четыре недели каждый, причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в момент времени 0 (например, T₀ или день 1), (2) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю, начиная с одной недели после T₀, с дополнительной (необязательной) загрузкой по меньшей мере 30 мг/кг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) в день 11 (неделя 2) и (3) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в неделю; и второй цикл, содержащий (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Антитела к CD47 и антитела к CD20 можно впоследствии вводить во время третьего, четвертого и пятого циклов. В различных вариантах осуществления каждый из третьего, четвертого и пятого циклов содержит (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг (например, 30–50, 30, 35, 40, 45, 50 мг) антитела к CD47 на кг массы тела один раз в неделю и (2) введение дозы 375 мг/м² антитела к CD20 один раз в месяц. Дополнительные циклы (например, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый и т. д.) антител к CD47 и антител к CD20 можно проводить без ограничений или, например, до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. При достижении и начале цикла 6 и далее субъекту вместо этого можно вводить антитело к CD20 в дозе 375 мг/м² один раз каждые восемь недель. Как правило, антитело к CD47 и антитело к CD20 продолжают вводить субъекту, как указано выше, до тех пор, пока субъект не будет терять клинический эффект, например, в результате полной ремиссии (CR) или смерти. Антитело к CD47 может представлять собой Hu5F9-G4. Антитело к CD20 может представлять собой ритуксимаб. В различных вариантах осуществления способ нацелен на CD47 или SIRP α .

Введение

[00468] В способах, описанных в настоящем документе, композиции, например антитело к CD47 и необязательно дополнительный агент, вводят субъекту. Композиции можно вводить парентеральным, местным, внутривенным, внутрибрюшным, внутриопухолевым, пероральным, подкожным, внутриартериальным, внутричерепным, внутрибрюшинным, интраназальным или внутримышечным способом. Типичным путем введения является внутривенный или внутриопухолевый путь, хотя другие пути могут быть столь же клинически эффективными.

[00469] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутрибрюшинно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и/или дополнительный агент вводят внутритуморально. В одном варианте осуществления вводят примирующую дозу антитела к CD47 и доставляют примирующую дозу подкожно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и дополнительный агент вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 и дополнительный агент вводят последовательно.

[00470] Активные агенты вводят в течение определенного периода времени для получения аддитивного или синергетического эффекта в отношении истощения раковых клеток у хозяина. Способы введения включают, без ограничений, системное введение, внутричерепное введение и т. д. Как правило, антитело

к CD47 вводят в течение около 45 дней, около 30 дней, около 21 дня, около 14 дней, около 10 дней, около 8 дней, около 7 дней, около 6 дней, около 5 дней, около 4 дней, около 3 дней, около 2 дней, около 1 дня или, по существу, один день в качестве дополнительного агента. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят перед дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD47 вводят после дополнительного агента. Агенты можно рассматривать как комбинированные, если схема введения такова, что уровень обоих агентов в сыворотке крови находится на терапевтическом уровне одновременно. Введение можно повторять при необходимости для истощения популяции раковых клеток.

[00471] Одно или более антител, описанных в настоящем документе, могут быть введены медицинским работником, необязательно, врачом.

[00472] Одно или более антител, описанных в настоящем документе, могут быть введены субъектом.

Клинический результат

[00473] Способ, описанный в настоящем документе, приводит по меньшей мере к одному улучшенному конечному показателю по сравнению с исходным уровнем.

[00474] Способ, описанный в настоящем документе, может привести к объективному ответу (ОО) у субъекта. Объективный ответ — это частичный ответ или полная ремиссия, как это определено Cheson по классификации Лугано или аналогичными критериями ответа НХЛ.

[00475] Способ, раскрытый в настоящем документе, может привести к контролю заболевания субъекта. Контроль заболевания представляет собой стабильное заболевание плюс объективный ответ.

[00476] Способ, описанный в настоящем документе, может привести к частичному ответу (ЧО) у субъекта. ЧО представляет собой уменьшение массы размера опухоли по меньшей мере на 50% посредством критериев визуализации (КТ или ПЭТ-КТ) без полного исчезновения опухолевых очагов. По критериям ПЭТ/КТ ЧО соответствует описанному выше или определяется сниженным метаболическим поглощением по сравнению с исходным уровнем и остаточными массами любого размера (критерии Лугано, Cheson et al., JCO 2014).

[00477] Способ, описанный в настоящем документе, может привести к полному ответу (ПО) у субъекта. Cheson et al., JCO 2014.

[00478] Способ, описанный в настоящем документе, может привести к стабильному заболеванию (СЗ) у субъекта. Cheson et al., JCO 2014.

[00479] Способ, описанный в настоящем документе, может уменьшать размер злокачественного новообразования по сравнению с исходным уровнем, причем исходный уровень определяют до введения антитела к CD47.

[00480] Способ, описанный в настоящем документе, может привести к изменению рефрактерности к ритуксимабу у субъекта.

Фармацевтические композиции

[00481] Способы, описанные в настоящем документе, включают введение фармацевтических композиций, содержащих антитело к CD47 и/или дополнительный агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит как антитело к CD47, так и дополнительный агент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает в себя одно из антитела к CD47 и дополнительного агента. Таким образом, последовательное введение антитела к CD47

и дополнительного агента может быть достигнуто путем отдельного введения первой фармацевтической композиции, а затем последующего введения второй фармацевтической композиции.

[00482] Как правило, композиции получают в виде инъекционных растворов либо в виде жидких растворов, либо суспензий; также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспензии в жидких носителях перед инъекцией. Препарат также может быть эмульгирован или инкапсулирован в липосомы или микрочастицы, такие как полилактид, полигликолид или сополимер, для усиления адьювантного эффекта, как обсуждалось выше. Langer, *Science* 249: 1527, 1990 and Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28: 97-119, 1997. Агенты по настоящему изобретению можно вводить в форме препарата для инъекций замедленного всасывания или препарата для имплантации, который может быть приготовлен таким образом, чтобы обеспечить замедленное или пульсирующее высвобождение активного ингредиента. Фармацевтические композиции, как правило, изготавливают стерильными, по существу изотоническими и полностью соответствуют всем правилам надлежащей производственной практики (НПП) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

[00483] Фармацевтические композиции можно вводить в различных стандартных лекарственных формах в зависимости от способа введения. Например, стандартные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают, помимо прочего, порошок, таблетки, пилюли, капсулы и таблетки для рассасывания. Признано, что композиции по изобретению при пероральном введении должны быть защищены от переваривания. Как правило, это достигается либо путем комплексообразования молекул с композицией, чтобы сделать их устойчивыми к кислотному и ферментативному гидролизу, либо путем упаковки молекул в соответствующий устойчивый носитель, такой как липосома или защитный барьер. Средства защиты от переваривания хорошо известны в данной области техники.

[00484] Композиции для введения, как правило, содержат антитело или другой абляционный агент, растворенный в фармацевтически приемлемом носителе, предпочтительно в водном носителе. Можно применять различные водные носители, например, буферный физиологический раствор и т. п. Эти растворы являются стерильными и, по существу, не содержат нежелательного вещества. Эти композиции можно стерилизовать обычными, хорошо известными методами стерилизации. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приблизительных физиологических состояний, таких как регулирование pH и буферные агенты, агенты для коррекции токсичности и т. п., например ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, лактат натрия и т. п. Концентрация активного агента в этих составах может варьироваться в широких пределах, и они будут выбраны главным образом на основе объемов текучей среды, вязкости, массы тела и т. п. в соответствии с конкретным режимом выбранного способа введения и потребностями пациента (например, Remington's *Pharmaceutical Science* (15th ed., 1980) and Goodman & Gillman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman et al., eds., 1996)).

[00485] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает вспомогательное вещество, которое пригодно для получения фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, нетоксичной и желательной, и включает вспомогательные вещества, которые являются приемлемыми для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. Такие эксципиенты могут быть твердыми, жидкими, полутвердыми или, в случае аэрозольной композиции, газообразными.

[00486] «Фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры» означают соли и сложные эфиры, которые являются фармацевтически приемлемыми и имеют требуемые фармакологические свойства. Такие соли включают соли, которые могут образовываться, когда кислые протоны, присутствующие в соединениях, способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Подходящие неорганические соли включают те, которые образованы с щелочными металлами, например натрий и калий, магний, кальций и алюминий. Подходящие органические соли включают соли, образованные с органическими основаниями, такими как аминовые основания, например, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин и т. п. Такие соли также включают кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами (например, хлористоводородной и бромистоводородной кислотами) и органическими кислотами (например, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малиновой кислотой и алкан- и аренсульфокислотами, такими как метансульфокислота и бензолсульфокислота). Фармацевтически приемлемые сложные эфиры включают сложные эфиры, образованные карбоксильными, сульфонилкси- и фосфоноксигруппами, присутствующими в соединениях, например, C₁₋₆ алкиловые эфиры. При наличии двух присутствующих кислотных групп фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир может представлять собой монокислотную моносоль или сложный эфир или дисоль или эфир; и аналогичным образом, когда присутствует более двух кислотных групп, некоторые или все такие группы могут быть преобразованы в соль или этерифицированы. Соединения, названные в данном изобретении, могут присутствовать в несолевой или неэтерифицированной форме, или в солевой и/или этерифицированной форме, и предполагается, что названия таких соединений включают как исходное (несолевое и неэтерифицированное) соединение, так и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Кроме того, некоторые соединения, приведенные в данном изобретении, могут присутствовать более чем в одной стереоизомерной форме, и предполагается, что названия таких соединений включают все отдельные стереоизомеры и все смеси (будь то рацемические или другие) таких стереоизомеров.

[00487] Термины «фармацевтически приемлемый», «физиологически переносимый» и их грамматические вариации, поскольку они относятся к композициям, носителям, разбавителям и реагентам, применяются взаимозаменяемо и означают, что материалы можно вводить человеку возникновения нежелательных физиологических эффектов в такой степени, которая препятствует введению композиции.

Наборы

[00488] Также в настоящем документе описаны наборы, включающие активные агенты, например, антитело к CD47 и, необязательно, дополнительный агент, их составы и инструкции по применению. Дополнительный агент может представлять собой агент к CD20, такой как ритуксимаб. Наборы, как правило, содержат этикетку, указывающую предполагаемое применение содержимого набора. Термин «этикетка» включает в себя любой письменный или записанный материал, поставляемый вместе с набором или иным образом сопровождающий набор.

[00489] Также предложены наборы для применения в различных способах, описанных в настоящем документе. Наборы по настоящему изобретению включают праймер и агент к CD47. В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более праймерных агента. В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более антитела к CD47. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения праймер представлен в лекарственной форме (например, примирующей лекарственной форме). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения праймер представлен в двух или более различных лекарственных формах (например, двух или более различных примирующих лекарственных формах). В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 представлен в лекарственной форме (например, терапевтически эффективной лекарственной форме). В некоторых вариантах осуществления агент к CD47 представлен в двух или более различных лекарственных формах (например, двух или более различных терапевтически эффективных дозированных формах). В контексте набора праймер и/или анти-CD47-агент могут поставляться в жидкой или твердой форме в любой удобной упаковке (например, в пакетиках-стиках, дозированных упаковках и т. д.).

[00490] В дополнение к вышеуказанным компонентам, наборы для субъектов могут дополнительно включать (в определенных вариантах осуществления) инструкции по применению к субъекту способов лечения. Эти инструкции могут присутствовать в наборах в различных формах, одна или более из которых могут быть в наборе. Одна из форм, в которой могут присутствовать эти инструкции, представляет собой печатную информацию на подходящем носителе или подложке, например, листе или листах бумаги, на которых напечатана информация, в упаковке набора, вкладыше и т. п. Еще одной формой этих инструкций является машиночитаемый носитель, например дискета, компакт-диск (CD), флэш-накопитель и т. п., на котором записана информация. Еще одной формой этих инструкций, которая может присутствовать, является адрес веб-сайта, на который можно перейти через Интернет для доступа к информации на удаленном веб-сайте.

Последовательности

[00491] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение антител с последовательностями, описанными в настоящем документе; например, последовательности тяжелой цепи, легкой цепи и/или последовательности CDR, описанные в настоящем документе. Последовательности вводимых антител могут быть, например, по меньшей мере на 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичными последовательностям, описанным в настоящем документе.

[00492] Термин «идентичность» в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относится к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми по сравнению с максимальным соответствием, при измерении с помощью одного из алгоритмов сравнения последовательностей, описанных ниже (например, BLASTP и BLASTN или других алгоритмов, доступных для специалистов в данной области техники) или посредством визуального контроля. В зависимости от применения процент «идентичности» может существовать для области сравниваемой последовательности, например, для функционального домена, или, альтернативно, существовать для полной длины двух сравниваемых последовательностей.

[00493] Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность действует как эталонная последовательность, для которой сравниваются тестовые последовательности. При применении алгоритма сравнения последовательностей в компьютер вводятся тестовая и эталонная последовательности, при необходимости назначаются координаты подпоследовательности и назначаются параметры программы алгоритма последовательности. Затем алгоритм сравнения последовательностей

вычисляет процент идентичности последовательности для тестируемой последовательности(-ей) по отношению к эталонной последовательности, основываясь на назначенных параметрах программы.

[00494] Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно провести, например, с помощью алгоритма локальной гомологии Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981), by the homology alignment algorithm of Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970), by the search for similarity method of Pearson & Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:24 44 (1988), с помощью компьютеризированных реализаций этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, fASTA и Tsfa в пакете Wisconsin Genetics Software Packet, genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или визуальной проверки (см. по существу Ausubel et al., ниже).

[00495] Одним из примеров алгоритма, подходящего для определения процента идентичности последовательностей и подобия последовательностей, является алгоритм BLAST, который описан в Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990). Программное обеспечение для проведения анализов BLAST общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (<www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

ПРИМЕРЫ

[00496] Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Примеры приведены только в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Были предприняты усилия для обеспечения точности применяемых чисел (например, количества, температуры и т. д.), но некоторые экспериментальные ошибки и отклонения, разумеется, должны быть разрешены.

[00497] В практике настоящего изобретения будут применяться, если не указано иное, общепринятые методы белковой химии, биохимии, техники рекомбинантной ДНК и фармакологии, известные специалистам в данной области техники. Такие методы подробно описаны в литературе. См., например, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992).

Пример 1 Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом у пациентов-людей с рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Введение

[00498] Неходжкинская лимфома (НХЛ) является одним из наиболее распространенных видов рака в США и Европе: ежегодно диагностируется более 70 000 и 93 000 новых случаев соответственно. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) представляет собой агрессивный подтип НХЛ с высоким уровнем рецидива и плохой долгосрочной выживаемостью. Кроме того, для пациентов с индолентной лимфомой, у которых рецидив или резистентность к ритуксимабу, имеется несколько вариантов лечения. Для принятия мер в отношении этих высоких неудовлетворенных медицинских потребностей необходимы новые и эффективные методы лечения. Hu5F9-G4 представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на CD47, антифагоцитарный белок клеточной поверхности. Доклинические исследования показали, что блокада передачи сигналов CD47 с помощью этого антитела

уничтожает опухолевые клетки человека, включая НХЛ, за счет облегчения фагоцитоза макрофагами. Дополнительные доклинические исследования демонстрируют, что антитела к CD47 могут синергизировать с противораковыми антителами к рецептору Fc, включая ритуксимаб. Комбинированная терапия с Hu5F9-G4 и ритуксимабом, моноклональным антителом к CD20, продемонстрировала синергетический противораковый ответ по сравнению с любым агентом по отдельности в доклинических моделях НХЛ.

[00499] Это исследование фазы 1b/2 устанавливает безопасность и переносимость, а также стратегию дозирования Hu5F9-G4 в сочетании с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной НХЛ. Hu5F9-G4 и ритуксимаб вводили внутривенно. Первоначально в этом испытании применялась уменьшенная начальная доза Hu5F9-G4 в сочетании с полными дозами ритуксимаба. Последующие когорты дозы увеличивали дозу Hu5F9-G4. Кроме того, предварительная противораковая активность была исследована с помощью этой комбинации антител. На ФИГ. 2 показана схема дизайна исследования фазы 1b/2 испытания Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомой.

Критерии соответствия пациента

[00500] Критерии соответствия были следующими:

1. Взрослые пациенты, ≥ 18 лет
2. Только фаза 1b: В-клеточная НХЛ, экспрессирующая CD20 по данным иммуногистохимии (ИГХ) или проточной цитометрии, рецидивирующая или рефрактерная к по меньшей мере 2 предшествующим линиям терапии
3. Когорта DLBCL фазы 2: Гистологически подтвержденная *de novo* или трансформированная DLBCL, экспрессирующая CD20 по данным ИГХ или проточной цитометрии, рефрактерная к передовой терапии; или рецидивирующая или рефрактерная к схемам второй линии терапии спасения или аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток
4. Когорта индолентной лимфомы фазы 2: Гистологически подтвержденная лимфома маргинальной зоны или фолликулярная лимфома (степень 1–3a), экспрессирующая CD20 по данным ИГХ или проточной цитометрии, рецидивирующая или рефрактерная к как минимум 2 предшествующим линиям терапии
5. Оценка по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0–2
6. Заболевание, которое поддается измерению или оценке ответа в соответствии с классификацией Лугано для лимфом
7. Лабораторные показатели, анализ крови:
 - Гемоглобин $\geq 9,5$ г/дл
 - Абсолютное количество нейтрофилов (ACN) $\geq 1,0 \times 10^9$ /мл
 - Тромбоциты $\geq 50 \times 10^9$ /мл
8. Лабораторные показатели, печеночная функция:
 - Аспаратаминотрансфераза (АСТ)/аланинаминотрансфераза (АЛТ) $5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН)
 - Билирубин $\leq 1,5 \times$ или $3,0 \times$ ВГН и в основном неконъюгированный, если у пациента есть документально подтвержденный анамнез синдрома Жильбера или его генетический эквивалент
9. Лабораторные измерения, почечная функция:
 - Креатинин сыворотки $\leq 1,5 \times$ ВГН или расчетная скорость уровня гломерулярной фильтрации (УГФ) > 40 мл/мин/1,73 м²

10. Отрицательный тест мочи или сыворотки на беременность в течение 30 дней до включения и в течение 72 часов до первого введения Nu5F9-G4 для женщин детородного возраста.
11. Женщины детородного возраста должны быть готовы применять 1 высокоэффективный способ контрацепции во время исследования и в течение 12 месяцев после последней дозы ритуксимаба или 4 месяцев после последней дозы Nu5F9-G4, в зависимости от того, что наступит позже.
12. Мужчины должны быть готовы применять 1 эффективный метод контрацепции во время исследования и в течение 12 месяцев после последней дозы ритуксимаба или 4 месяцев после последней дозы Nu5F9-G4, в зависимости от того, что наступит позже, если партнером является женщина детородного возраста.
13. Субъект предоставил информированное согласие
14. Субъект должен быть готов и способен посещать клинику и процедуры, изложенные в протоколе исследования.
15. Только фаза 2: Субъект должен быть готов дать согласие на 1 обязательную биопсию опухоли до лечения и 1 биопсию опухоли во время лечения, если только это не представляется возможным, как определено исследователем (причины включают, помимо прочего, отсутствие доступной опухолевой ткани для биопсии и проблемы безопасности пациента)

[00501] Критерии несоответствия были следующими:

1. Пациенты с активными метастазами головного мозга. (Метастазы не считаются активными, если пациенты получали стабильную терапию поражений центральной нервной системы [ЦНС] и не принимают кортикостероиды в течение как минимум 3 недель)
2. Предшествующая противораковая терапия, включая химиотерапию, гормональную терапию или исследуемые агенты, в течение 2 недель или в течение как минимум 4 периодов полувыведения до введения дозы Nu5F9-G4 (максимум до 4 недель), в зависимости от того, что дольше. Во всех ситуациях максимальный необходимый период выведения не будет превышать 4 недели до дня первого лечения Nu5F9-G4. Стероиды с низкой дозой (пероральный преднизон или эквивалент ≤ 20 мг в сутки), локализованная лучевая терапия вне ЦНС, предшествующая гормональная терапия агонистами ЛПРГ при раке предстательной железы и лечение бисфосфонатами и ингибиторами RANKL не являются критериями для невключения
3. Известный активный или хронический гепатит В или С или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
4. Зависимость от переливания эритроцитов, определяемая как потребность в более чем 2 единицах переливания эритроцитарной массы в течение 4-недельного периода до скрининга. Переливание эритроцитов разрешено во время скрининга и до включения в исследование для соответствия критериям включения гемоглобина.
5. Гемолитическая анемия или синдром Эванса в анамнезе за последние 3 месяца.
6. Положительный прямой антиглобулиновый тест (DAT).
7. Предварительное лечение агентами, нацеленными на CD47 или сигнальный регуляторный белок альфа (SIRP α).
8. Второе злокачественное новообразование, за исключением пролеченного базальноклеточного или локализованного плоскоклеточного рака кожи, локализованного рака предстательной железы или другого злокачественного новообразования, по поводу которого пациенты не проходят активную противораковую терапию, как определено в критерии невключения № 2.
9. Повышенная чувствительность к активному веществу, мышинным белкам или любому другому вспомогательному веществу ритуксимаба, указанному в: инструкции по медицинскому применению RITUXAN[®] (ритуксимаб).
http://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf; инструкции по медицинскому применению MabThera[®] (ритуксимаб)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Каждая ссылка актуальна на 27 апреля 2017 г.
10. Серьезные медицинские заболевания или состояния, по оценке исследователей и спонсора, которые могут существенно увеличить соотношение риска и пользы от участия в исследовании. Это

включает, помимо прочего, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, нестабильную стенокардию, неконтролируемый сахарный диабет, серьезные активные инфекции, состояние с тяжелым иммунодефицитом и застойную сердечную недостаточность, класс II-IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

11. Наличие в анамнезе психического заболевания или злоупотребления психоактивными веществами, которые могут помешать выполнению требований протокола или предоставлению информированного согласия.
12. Беременность или активная фаза грудного вскармливания.

Цели исследования

[00502] Основные цели

[00503] (1) Исследование безопасности и переносимости, а также определение дозы фазы 2 для Hu5F9-G4 в сочетании с ритуксимабом.

[00504] (2) На стадии 2 оценивали эффективность Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом у пациентов с индолентной лимфомой и DLBCL, измеренной по общей частоте ответа (ORR).

[00505] Вторичные цели

[00506] (1) В фазах 1b и 2 оценка фармакокинетического (ФК) профиля Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом.

[00507] (2) В фазах 1b и 2 оценка иммуногенности Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом.

[00508] (3) В фазе 2 оценка эффективности Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом при индолентной лимфоме и DLBCL, измеряемая продолжительностью ответа, лучшим общим ответом, выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью.

[00509] (4) Оценка частоты ответа по критериям LYRIC для лимфом.

[00510] Исследовательские цели

[00511] (1) Оценка биомаркеров эффективности иммунных клеток и проникновения в опухоль Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом.

[00512] (2) Оценка эффективности в молекулярных подтипах НХЛ.

Конечные результаты

[00513] Первичные

[00514] (1) Ограничивающая дозу токсичность (DLT) (только фаза 1b) и нежелательные явления (НЯ) в соответствии с NCI CTCAE, версия 4.03.

[00515] (2) Фаза 2: Объективный ответ по классификации Лугано для лимфом.

[00516] Вторичные

[00517] (1) Фаза 1b и 2: Измерения концентрации и времени для Hu5F9-G4 в комбинации с ритуксимабом и фармакокинетические параметры, включая максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), площадь под кривой (AUC), клиренс (CL) и объем распределения в терминальной фазе (V_z).

[00518] (2) Фаза 1b и 2: Антитела к лекарственному средству Hu5F9-G4 и ритуксимабу.

[00519] (3) Фаза 2: Продолжительность ответа (DOR), наилучший общий ответ (BOR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS).

[00520] (4) Объективный ответ в соответствии с критериями LYRIC для лимфом.

[00521] Исследовательские

[00522] (1) Занятость рецептора CD47 на периферических эритроцитах и лейкоцитах и клетках лимфомы, причем это применимо.

[00523] (2) Фармакодинамические маркеры биологической активности Hu5F9-G4 потенциально включают, помимо прочего, профили циркулирующих цитокинов, секвенирование Т-клеточного рецептора на циркулирующих Т-клетках, масс-цитометрию (CyTOF)/проточную цитометрию циркулирующих лейкоцитов и исследования активации Т-клеток.

[00524] (3) У пациентов, перенесших биопсию опухоли, выявлено насыщение опухолевых клеток Hu5F9-G4 и изменения в микроокружении опухоли, включая, помимо прочего, инфильтрацию опухоли макрофагами и Т-клетками.

[00525] (4) У пациентов, перенесших биопсию опухоли, корреляция противоракового ответа на молекулярные подтипы НХЛ, включая, помимо прочего, клетки происхождения в DLBCL и BCL2, BCL6 и статус мутации/экспрессии MYC.

Вмешательство и способ доставки

[00526] Hu5F9-G4 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к CD47, а ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. Оба лекарственных средства вводили внутривенно. Hu5F9-G4 вводили в дни 1, 8, 15 и 22 для всех циклов фазы 1b, тогда как ритуксимаб вводили в дни 8, 15 и 22 для первого цикла, а затем в день 1 для циклов 2–6.

Продолжительность вмешательства и оценка

[00527] Фаза 1b/2: В рамках фазы 1b исследования пациентов лечили Hu5F9-G4 и ритуксимабом по стандартной схеме повышения дозы 3 + 3. Оценка безопасности DLT, применяемая для определения максимально переносимой дозы (MTD), проводилась в течение первых 4 недель. Оценку ответа проводили каждые 2 цикла (8 недель) до прогрессирования заболевания. Ритуксимаб вводили или вводят в общей сложности в течение 6 циклов, в то время как лечение Hu5F9-G4 было или продлевается за пределы 6 циклов для тех, у кого нет прогрессирования заболевания.

Количество пациентов

[00528] Фаза 1b: от 9 до 18 пациентов

[00529] На уровень дозы:

[00530] Уровень 1: 3–6

[00531] Уровень 2: 3–6

[00532] Уровень 3: 3–6

[00533] Фаза 2: 48 пациентов (24 пациента для индолентной лимфомы; 24 пациента для DLBCL)

[00534] Всего в исследовании: 57–66 пациентов (если допустить прогрессирование к стадии 2 фазы 2)

Н-показатель

[00535] Н-показатель рассчитывали как критерий наличия или отсутствия В-клеток у пациента. У пациента была получена биопсия ткани (например, биопсия рака) и проведено иммуноокрашивание на маркер В-клеток, такой как CD19 или CD20. Иммуноокрашенные срезы тканей визуализировали для

маркера В-клеток для определения Н-показателя. Примерный способ определения Н-показателя описан ниже в отношении наличия или отсутствия В-клеток CD20.

[00536] Н-показатель может быть оценен следующим образом: 1) показатель 2+ или +3 по шкале от 0 до 3+, тогда как 0 соответствует отсутствию окрашивания В-клеток, а 3+ соответствует максимальному окрашиванию В-клеток; 2) или с помощью Н-показателя, полуколичественной шкалы, при которой интенсивность окрашивания мембраны CD20 (0, 1+, 2+ или 3+) определяют для каждой клетки в фиксированном поле. Рассчитывают процент клеток на каждом уровне интенсивности окрашивания и присваивают Н-показатель по следующей формуле: $[1 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 1+) + 2 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 2+) + 3 \times (\% \text{ клеток, оцененных как } 3+)]$. Н-показатель может варьироваться от 0 до 300. Можно применять аналогичный способ для получения Н-показателя. Для определения наличия В-клеток будет применяться высокое значение Н-показателя. Низкая экспрессия CD20 может быть оценена как 0 или 1+; при этом низкое пороговое значение Н-показателя применяется для определения отсутствия В-клеток у субъекта.

Ретроспективный анализ переменных, влияющих на частоту ответов

[00537] Были проанализированы различные переменные, чтобы определить различную частоту ответа между пациентами с DLBCL, включенными в исследование фазы 1b, и пациентами с DLBCL, включенными в исследование фазы 2. Переменные включали: Количество клеток CD19 на исходном уровне, процент количества клеток CD19 от общего числа лимфоцитов на исходном уровне, общее количество лимфоцитов на исходном уровне, месяцы после последней терапии к CD20, концентрация ритуксимаба у пациента на исходном уровне, опухолевая нагрузка на исходном уровне, количество гемоглобина, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG), количество дегидрогеназы молочной кислоты (LDH) на исходном уровне и количество альбумина на исходном уровне.

[00538] Кроме того, хотя клинические данные о CD20+ В-клетках не собирались, данные пациентов по CD19+ В-клеткам и концентрации ритуксимаба применялись в качестве показателя наличия или отсутствия CD20+ В-клеток, так что наличие/отсутствие CD20+ В-клеток могло служить дополнительной переменной для анализа.

[00539] На ФИГ. 3 показано применение процентного содержания CD19+ В-клеток и ритуксимаба в качестве показателя наличия CD20+ В-клеток. В частности, пациенты с высокой концентрацией ритуксимаба (например, выше 10^3 нг/мл) и ограниченным количеством CD19+ В-клеток (например, ниже 0,01% CD19+ В-клеток), обозначенные ссылочной позицией 310 на ФИГ. 3, были классифицированы как не имеющие CD20+ В-клеток. Пациенты с низкой концентрацией ритуксимаба (например, менее 10 нг/мл) и высоким содержанием CD19+ В-клеток (например, выше 1% CD19+ В-клеток), обозначенные ссылочной позицией 320 на ФИГ. 3, были классифицированы как имеющие CD20+ В-клетки. Пациенты с промежуточной концентрацией ритуксимаба (от 1 до 500 нг/мл) и некоторым количеством CD19+ В-клеток (выше 0,01% CD19+ В-клеток), обозначенные ссылочной позицией 330 на ФИГ. 3, были классифицированы как имеющие CD20+ В-клетки. Пациенты с высокой концентрацией ритуксимаба (например, выше 500 нг/мл) и некоторым количеством CD19+ В-клеток (выше 0,01% CD19+ В-клеток), обозначенные ссылочной позицией 340 на ФИГ. 3, были классифицированы как имеющие CD20+ В-клетки.

[00540] Для каждой переменной был проведен однофакторный анализ с помощью способа логистической регрессии, который смоделировал взаимосвязь между переменной и объективной частотой ответа (включая как полный ответ, так и частичный ответ) среди пациентов с DLBCL, включенных в исследование фазы 1b и исследование фазы 2.

Запланированное исследование с уточненными критериями приемлемости пациентов

[00541] Пересмотренные критерии приемлемости будут реализованы в новой регистрационной когорте пациентов с DLBCL. По оценкам, будет проведен промежуточный анализ 20 пациентов с помощью новых пересмотренных критериев приемлемости, чтобы проверить, следует ли регистрировать следующие 80 пациентов. Конечные точки будут основаны на частоте объективного ответа (полный ответ или частичный ответ) с длительностью ответа.

[00542] Пациенты с DLBCL в промежуточном анализе получают больше или 2 предшествующие линии терапии. В таблице 5 ниже представлены дополнительные пересмотренные критерии протокола для отбора пациентов, которые будут включены в промежуточный анализ 20 пациентов, и для их последующего лечения.

Таблица 5 Пересмотренные критерии протокола

<u>Текущие критерии протокола</u>	<u>Пересмотренные критерии протокола</u>
Период вымывания предшествующей терапии 3 недели	Период вымывания предшествующей терапии 4 недели
Не требуются периферические В-клетки	Требуется наличие у пациентов нормальных В-клеток в периферической крови
Должен быть неприемлемым для CAR-T (определяется медицинским заключением или отсутствием доступности)	Убрать требование о критериях несоответствия CAR-T, но продолжить сбор причин, связанным с несоответствием критериям CAR-T.
Сначала в день 8 давали ритуксимаб, а затем маглолимаб.	В день 8 и последующие дни комбинированного дозирования дают сначала маглолимаб 30 мг/кг, а затем ритуксимаб
11 в основном академических сайтах с программами CAR T	Рассмотрение дополнительных мест, таких как трансфузионные центры без прямого доступа к CAR T-клеткам.

Пример 2 Результаты для применения у человека

Частота ответа пациента

[00543] Как правило, пациенты с DLBCL, включенные в исследование фазы 1b, положительно отвечали на комбинированное лечение маглолимабом и ритуксимабом по сравнению с пациентами, включенными в исследование фазы 2. В таблице 6 представлено краткое описание противоопухолевой активности, наблюдаемой у пациентов, получавших комбинацию маглолимаба и ритуксимаба в исследованиях как фазы 1b, так и фазы 2 по состоянию на 15 мая 2019 года.

Таблица 6

Наилучший общий ответ	Общее значение DLBCL, N=59	Фаза 1b, N=21 (%)	Фаза 2 N=38 (%)
-----------------------	----------------------------	-------------------	-----------------

Объективная частота ответа (ORR)	21 (36%)	10 (48%)	11 (29%)
Полный ответ (CR)	9 (15%)	7 (33%)	2 (5%)
Частичный ответ (PR)	12 (20%)	3 (14%)	9 (24%)
Стабильное заболевание (SD)	7 (12%)	4 (19%)	3 (8%)
Прогрессирующее заболевание (PD)	31 (53%)	7 (33%)	24 (63%)

[00544] В частности, как показано в таблице 6, среди пациентов с DLBCL, включенных в исследование фазы 1b, 10 из 21 пациента (48%) продемонстрировали объективную частоту ответа (7 — полный ответ, 3 — частичный ответ). Для сравнения, у пациентов с DLBCL, включенных в исследование фазы 2, только 11 из 38 пациентов (29%) продемонстрировали объективную частоту ответа (2 — полный ответ и 9 — частичный ответ).

[00545] Кроме того, среди пациентов с DLBCL, включенных в исследование фазы 1b, у 4 пациентов (19%) наблюдалось стабильное заболевание, а у 7 пациентов (33%) — прогрессирующее заболевание. У трех пациентов (8%), включенных в исследование фазы 2, заболевание стабилизировалось, но у значительно более высокого процента пациентов, включенных в исследование фазы 2, заболевание прогрессировало (24 из 38 пациентов, 63%).

[00546] Кроме того, в исследовании фазы 1b медиана наблюдения за пациентами с DLBCL составила 13,8 месяца. Напротив, в исследовании фазы 2 медиана наблюдения за пациентами с DLBCL была значительно сокращена и составила 3,7 месяца.

Ретроспективный анализ переменных, влияющих на частоту ответов

[00547] Учитывая значительную разницу в частоте ответа среди пациентов, включенных в исследования фазы 1b и фазы 2, был проведен однофакторный анализ различных переменных для определения вероятных причин, вызвавших разницу в частоте ответа.

[00548] На ФИГ. 4 показаны идентифицированные переменные, которые влияют на показатели ответа у пациентов на фазе 1b/2. В частности, было обнаружено, что переменные количества клеток CD19 на исходном уровне, процент клеток CD19 в лимфоцитах на исходном уровне, количество месяцев от последней терапии к CD20 и концентрация ритуксимаба у субъекта статистически значимо связаны с ответом пациента на комбинированную терапию магролимабом и ритуксимабом.

[00549] В частности, каждая из переменных количества клеток CD19 на исходном уровне, процент количества клеток CD19 по сравнению с лимфоцитами на исходном уровне и количество месяцев после последней терапии к CD20 демонстрировали прямую корреляцию с частотой объективного ответа пациента. Концентрация ритуксимаба у субъекта на исходном уровне обратно коррелировали с целевой скоростью ответа пациента.

Наличие CD19+ В-клеток

[00550] В дальнейшем была исследована переменная наличия CD19+ В-клеток, чтобы определить ее связь с пациентами, которые демонстрировали объективную частоту ответа. На ФИГ. 5 показана столбчатая диаграмма, изображающая наилучший общий ответ у пациентов с отрицательным результатом на CD19+ В-клетки. Среди пациентов, у которых были доступны данные о В-клетках CD19, у 6 пациентов

наблюдалась CR, у 7 пациентов — PR, у 4 — SD и у 23 — PD. Ни у одного из 6 пациентов с CR не было отрицательного результата по CD19+ В-клеткам, ни у одного из 7 пациентов с PR не было отрицательного результата по CD19+ В-клеткам, двое из 4 пациентов с SD имели отрицательный результат по CD19+ В-клеткам, и двенадцать из 23 пациентов с PD имели отрицательный результат по CD19+ В-клеткам. Эти результаты показывают, что пациенты с отрицательными результатами по В-клеткам, непропорционально проявляли SD или PD.

[00551] На ФИГ. 6 представлен график, изображающий наилучший общий ответ пациентов на основе процентной доли CD19+ В-клеток в периферической крови пациентов. В частности, на ФИГ. 6 показана процентная доля CD19+ В-клеток по отношению к общему количеству лимфоцитов в периферической крови для отдельных пациентов, включенных в испытания фазы 1b или фазы 2, а также наилучший общий ответ для каждого из этих отдельных пациентов. Как правило, пациенты с более высоким процентным содержанием CD19+ В-клеток по сравнению с общим количеством лимфоцитов в периферической крови реагировали более благоприятно (например, CR или PR) по сравнению с пациентами с более низким процентом CD19+ В-клеток.

[00552] В частности, пациенты с CR имели среднее значение ~7,5% CD19+ В-клеток по сравнению с общим количеством лимфоцитов. Пациенты с PR имели среднее значение ~5,5% CD19+ В-клеток по сравнению с общим количеством лимфоцитов. Пациенты с SD или PD имели среднее значение ~2% CD19+ В-клеток по сравнению с общим количеством лимфоцитов. Средний процент популяции CD19+ В-клеток у каждого из пациентов с CR и PR был статистически значимым по сравнению со средним процентом популяции CD19+ В-клеток у пациентов с PD. В частности, большая популяция пациентов с PD, обозначенная ссылочной позицией 610 на ФИГ. 6, не имели CD19+ В-клеток. Примечательно, что четыре пациента демонстрировали CR или PR, обозначенные ссылочной позицией 615 на ФИГ. 6, что потенциально может быть связано с длительным истощением В-клеток из предшествующего лечения (ритуксимабом).

[00553] На ФИГ. 7 представлен график, изображающий наилучший общий ответ пациентов на основании абсолютного количества CD19+ В-клеток в периферической крови пациентов. В частности, на ФИГ. 7 показано абсолютное количество CD19+ В-клеток (клетки на микролитр) для отдельных пациентов, включенных в испытания фазы 1b или фазы 2, а также наилучшего общего ответа для каждого из этих отдельных пациентов. Аналогично выводу, полученному на основании результатов, показанных на ФИГ. 6, пациенты с более высоким абсолютным количеством CD19+ В-клеток реагировали более благоприятно (например, CR или PR) по сравнению с пациентами с более низким абсолютным количеством CD19+ В-клеток.

[00554] В частности, пациенты с CR, имели среднее значение ~75 CD19+ В-клеток на микролитр. Пациенты с PR имели среднее значение ~42 CD19+ В-клеток на микролитр. Пациенты с SD имели среднее значение ~5% CD19+ В-клеток на микролитр. Пациенты с PD имели среднее значение ~39% CD19+ В-клеток на микролитр. Следует отметить, что пациенты с PD, имели широкий диапазон абсолютных значений CD19+ В-клеток (в диапазоне от нуля клеток на микролитр до ~600 клеток на микролитр). Абсолютное количество CD19+ В-клеток у пациентов с CR было статистически значимым по сравнению с абсолютным количеством CD19+ В-клеток у пациентов с PD.

[00555] На ФИГ. 8 представлены показатели ответа пациентов, участвующих в исследовании фазы 1b/2 до и после применения критериев приемлемости в отношении наличия CD19+ В-клеток. Столбец под названием «Неотобранные данные» относится к популяции пациентов (N=42), включенных в исследования фазы 1b и фазы 2, без беспокойства по поводу наличия CD19+ В-клеток. Столбец, озаглавленный «Пациенты с положительным результатом на CD19+ В-клетки», представляет собой подмножество (N=28) популяции пациентов, у которых присутствовали CD19+ В-клетки. Наличие В-клеток определяли по значению В-клеток выше предела обнаружения. Таким образом, если бы критерии приемлемости применялись задним числом к пациентам, включенным в исследования фазы 1b/2, 14 из 42 пациентов были бы исключены. Все исключенные пациенты имели либо SD, либо PD. В частности, ретроактивное применение этих критериев приемлемости для присутствия CD19+ В-клеток увеличивало процент пациентов с ORR от 33% до 50%. Кроме того, ретроактивное применение этих критериев приемлемости для присутствия CD19+ В-клеток увеличивало процент пациентов, которые демонстрировали CR и PR от 14% до 21% и от 19% до 29% соответственно. Это позволяет предположить, что критерии приемлемости, требующие у пациентов наличия CD19+ В-клеток, могут быть многообещающими для идентификации пациентов, которые, вероятно, положительно реагируют на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом.

Наличие CD20+ В-клеток

[00556] На ФИГ. 9 показаны круговые диаграммы, изображающие наилучший общий ответ пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или фолликулярной лимфомой на основании наличия или отсутствия CD20+ В-клеток у пациентов. Для обоих заболеваний пациенты без CD20 В-клеток (обозначенных как CD 20– на ФИГ. 9) демонстрировали либо SD, либо PD. Напротив, у пациентов с наличием CD20+ В-клеток частота ответа была более разнообразной.

[00557] В частности, из 17 пациентов с DLBCL с наличием CD20+ В-клеток более 25% этих пациентов демонстрировали либо CR, либо PR. Кроме того, из 21 пациента с фолликулярной лимфомой с наличием CD20+ В-клеток более 50% демонстрировали либо CR, либо PR. Это позволяет предположить, что критерии приемлемости наличия CD20+ В-клеток могут идентифицировать пациентов, которые, вероятно, реагируют на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом.

[00558] На ФИГ. 10 показаны объективные показатели ответа пациентов, участвующих в фазе 1b/2, до и после применения критериев приемлемости для наличия CD20+ В-клеток. Столбец под названием «Неотобранные данные» относится к популяции пациентов (N=42), включенных в исследования фазы 1b и фазы 2, без беспокойства по поводу наличия CD20+ В-клеток. Столбец, озаглавленный «Пациенты с положительным результатом на CD20+ В-клетки», представляет собой подмножество (N=16) популяции пациентов, у которых, по оценкам, присутствуют CD20+ В-клетки (например, оценено с помощью косвенных данных CD19+ В-клеток и концентрации ритуксимаба, как описано выше). Если бы к пациентам, включенным в исследования фазы 1b/2, задним числом были применены критерии приемлемости наличия CD20+ В-клеток, 26 из 42 пациентов были бы исключены.

[00559] Ретроактивное применение этого критерия приемлемости для наличия CD20+ В-клеток увеличило процент пациентов, у которых наблюдалась ORR от 33% до 62,5%. Кроме того, ретроактивное применение этих критериев приемлемости для наличия CD20+ В-клеток увеличило процент пациентов, у которых наблюдались CR и PR от 14% до 25% и от 19% до 37,5% соответственно. Это позволяет

предположить, что критерии приемлемости, требующие у пациентов наличия CD20+ В-клеток, могут быть многообещающими для идентификации пациентов, которые, вероятно, положительно реагируют на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом.

[00560] На ФИГ. 11А и 11В представлены результаты, описывающие Н-показатель CD20, который применяется как прямое измерение наличия или отсутствия CD20+ В-клеток. В частности, на ФИГ. 11А изображен Н-показатель CD20 для пациентов с DLBCL во время их скрининга (например, скрининг для участия в исследовании до начала исследования и приема лечения). На ФИГ. 11В показан Н-показатель CD20 всех пациентов с НХЛ во время скрининга. Порог CD20+ В-клеток, меньший или равный 0,2% от общего числа CD45+ клеток, применяли для определения CD20-отрицательных случаев. Как на ФИГ. 11А, так и на 11В у пациентов с высоким CD20 Н-показателем присутствовали CD20+ В-клетки, тогда как у пациентов с низким показателем CD20 Н-показателем CD20+ В-клетки отсутствовали. Более конкретно, на ФИГ. 11А пациенты с DLBCL с CD20+ В-клетками имели средний Н-показатель ~200, что значительно отличалось от соответствующего Н-показателя пациентов с DLBCL, у которых отсутствовали CD20+ В-клетки. На ФИГ. 11В, все пациенты с НХЛ с CD20+ В-клетками имели средний Н-показатель CD20 ~180, что значительно отличалось от соответствующего Н-показателя пациентов с НХЛ, у которых отсутствовали CD20+ В-клетки. Это указывает на то, что если были реализованы критерии приемлемости для присутствия CD20+ В-клеток, Н-показатель CD20 может применяться для прямого прогнозирования присутствия или отсутствия CD20+ В-клеток.

Наличие CD19+ и CD20+ В-клеток

[00561] На ФИГ. 12А и 12В показаны результаты лечения двух пациентов с профилями CD20+ CD19+ или CD20- CD19+, подтвержденными с помощью иммуногистохимии (ИГХ). Присутствие CD20 и CD19 В-клеток определяли посредством окрашивания ИГХ биопсии опухоли и путем расчета Н-показателя, как описано выше.

[00562] На ФИГ. 12А показано положительное окрашивание ИHC как CD20, так и CD19-клеток у пациента с DLBCL, у которого наблюдался частичный ответ на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом. Напротив, на ФИГ. 12В показано отрицательное окрашивание ИГХ CD20 В-клеток и положительное окрашивание ИГХ CD19 В-клеток у другого пациента с DLBCL. В данном случае у этого пациента с DLBCL наблюдалось прогрессирование заболевания в ответ на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом. В целом, на ФИГ. 12А и 12В показано, что пациенты с профилем CD 20-/CD19+ могут плохо реагировать на комбинированную терапию на основе маглолимаба ритуксимаба по сравнению с другими пациентами с другим профилем.

Время последнего лечения антителом к CD20

[00563] Время последнего лечения антителом к CD20 можно применять в качестве прямого предиктора ответа пациента на комбинированную терапию и/или его можно применять в качестве суррогатного измерения наличия или отсутствия либо CD19+ В-клеток, либо CD20+ В-клеток.

[00564] На ФИГ. 13 показано количество дней (шкала) с момента последнего лечения антителом к CD20 на оси ординат и ответа пациента (например, CR, PR, SD, PD) на оси х. Как правило, чем больше количество дней после последнего лечения антителом к CD20, тем больше вероятность того, что у пациента будет CR или PR, а не SD или PD. В частности, как показано на ФИГ. 13, у пациентов, которые

демонстрировали CR или PR, в среднем ~750–800 дней с момента последнего лечения антителом к CD20. Для сравнения, у пациентов с SD в среднем прошло ~200 дней с момента последнего лечения антителом к CD20, тогда как у пациентов с PD в среднем прошло ~120 дней с момента последнего лечения антителом к CD20. Это указывает на то, что время последнего лечения антителом к CD20 может представлять собой прямой предиктор ответа пациента на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом.

[00565] На ФИГ. 14А и 14В показано снижение экспрессии CD20 после лечения, включающего терапию к CD20, например, ритуксимабом. В частности, на ФИГ. 14А показано иммуногистохимическое окрашивание CD20 срезов тканей, полученных от пациента с DLBCL (пациент 24-014) при скрининге и через 2 месяца после лечения. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания CD20 в ткани после лечения снижается по сравнению с окрашиванием CD20 в ткани при скрининге, вероятно, из-за лечения антителом к CD20. Кроме того, на ФИГ. 14В показан количественно определенный процент экспрессии CD20+ при скрининге (например, «до tx») и после терапии (например, «после tx»). В данном случае более 50% клеток были CD20+ при скрининге, причем менее 40% клеток были CD20+ после лечения. Это различие является статистически значимым.

[00566] На ФИГ. 15А и 15В показано изменение экспрессии CD20 у отдельных пациентов с DLBCL при скрининге и после лечения. На ФИГ. 15А показано, что у большинства пациентов с DLBCL наблюдали снижение процента клеток, экспрессирующих CD20, после лечения. На ФИГ. 15В аналогичным образом показано, что у большинства пациентов с DLBCL наблюдали снижение H-показателя CD20, что представляет собой критерий наличия CD20+ В-клеток.

[00567] В целом, ФИГ. 14А/14В и 15А/15В демонстрируют, что экспрессия CD20 снижается в результате лечения, включающего в себя антитело к CD20, и, следовательно, большее количество дней с момента последнего лечения антителом к CD20, вероятно, приведет к улучшению результатов, как показано на ФИГ. 13, учитывая пополнение CD20 В-клеток с течением времени.

[00568] На ФИГ. 16 показана корреляция между временем, когда пациент получал терапию к CD20 и абсолютное количество В-клеток CD19, присутствующих у пациента. Как правило, существует прямая корреляция между количеством месяцев после последней терапии к CD20 и абсолютным числом (клеток на микролитр) CD19+ В-клеток. На ФИГ. 17 показана корреляция между временем, когда пациент получал терапию к CD20 и процент В-клеток CD19, присутствующих у пациента. В данном случае существует прямая корреляция между количеством месяцев после последней терапией к CD20 и процентом CD19+ В-клеток в общем количестве лимфоцитов. Примечательно, что как на ФИГ. 16, так и на ФИГ. 17 наблюдается субпопуляция пациентов, которые в период от 1 до 10 месяцев не восстанавливают CD19 В-клетки. Возможно, этим пациентам требуется более 10 месяцев, прежде чем их CD19 В-клетки восполнятся. В приведенной ниже таблице 7 представлены статистические данные, относящиеся к числу месяцев, прошедших с момента последнего лечения антителом к CD20 у пациентов, у которых было определено присутствие или отсутствие CD19 В-клеток. Для дифференциации наличия/отсутствия CD19+ В-клеток применяли порог предела обнаружения.

Таблица 7

	Месяцы от последнего лечения антителом к CD20 у пациентов без CD19 В-клеток	Месяцы от последнего лечения антителом к CD20 у пациентов с CD19 В-клетками

	(N=14)	(N=28)
медиана	2,7	10
среднее значение	3,9	19
Q1, Q3	1,7, 4,2;	6, 21;
Мин., макс	0,8, 20;	0, 118;

[00569] В целом эти результаты позволяют предположить, что режим последнего лечения антителом к CD20 может быть реализован в качестве критерия приемлемости для исключения пациентов, которые с меньшей вероятностью реагируют на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом. Например, критерием приемлемости может быть то, что пациент в последний раз получал терапию к CD20 не менее 4 недель назад.

Концентрация ритуксимаба у субъекта

[00570] Концентрация терапии к CD20 (например, ритуксимаба) у субъекта на исходном уровне может быть применена в качестве суррогатного критерия для определения наличия или отсутствия В-клеток, таких как CD19+ В-клетки. В каждой из ФИГ. 17–19 описаны результаты, которые подтверждают применение концентрации ритуксимаба у субъекта в качестве суррогатного критерия для определения наличия CD19+ В-клеток.

[00571] На ФИГ. 18 показана корреляция между концентрацией ритуксимаба у пациента (например, как показатель фармакокинетики ритуксимаба) и процентом CD19+ В-клеток, присутствующих у пациента. Значительная доля пациентов, обозначенных как 1810 на ФИГ. 18, имела низкий уровень ритуксимаба в сыворотке крови (~1 нг/мл) и более высокие проценты CD19+ В-клеток (от 10⁰ до 10¹% В-клеток). Вторая популяция пациентов, обозначенная ссылочной позицией 1820 на ФИГ. 18, имела более высокие уровни ритуксимаба в сыворотке крови (от 10² и 10⁵ нг/мл) с немного более низким процентным содержанием CD19+ В-клеток (от 10⁻² и 10⁰% В-клеток). Кроме того, третья популяция пациентов, обозначенная ссылочной позицией 1830 на ФИГ. 18, имела более высокие уровни ритуксимаба (от 10² до 10⁵ нг/мл) и низкий процент CD19+ В-клеток (~10⁻³ % В-клеток). Таким образом, в первой популяции 1810, второй популяции 1820 и третьей популяции 1830 снижение концентрации ритуксимаба приводит к значительному увеличению процентной доли CD19+ В-клеток у пациента.

[00572] На ФИГ. 19 показана корреляция между наличием или отсутствием ритуксимаба у пациента и процентом В-клеток CD19, присутствующих у пациента. В частности, пациенты были разделены на категории «отрицательный результат» и «положительный результат» на основании уровней ритуксимаба в сыворотке крови у каждого пациента. Для дифференциации наличия или отсутствия CD19 В-клеток применяли порог предела обнаружения. Пациенты, отнесенные к категории «отрицательный результат», имели средний процент CD19+ В-клеток ~4%, тогда как пациенты, отнесенные к категории «положительный результат», имели средний процент CD19+ В-клеток 0,01%. Категорию Н/П относятся к пациентам без доступных измерений CD19.

[00573] На ФИГ. 20 показана корреляция между концентрацией ритуксимаба у пациента и наличием или отсутствием В-клеток CD19, присутствующих у пациента. Пациенты были классифицированы по категориям «отсутствует» и «присутствует». Для дифференциации наличия или отсутствия CD19 В-клеток применяли порог предела обнаружения. Пациенты, отнесенные к категории «отсутствует», имели среднюю концентрацию ритуксимаба $\sim 10^4$ пг/мкл, тогда как пациенты, которые были отнесены к категории «присутствует», имели среднюю концентрацию ритуксимаба $\sim 10^2$ пг/мкл.

[00574] В приведенной ниже таблице 8 приведена классификация пациентов в одной из категорий положительного или отрицательного результата на ритуксимаб и в одной из категорий по признаку либо отсутствия CD19+ В-клеток, либо присутствия CD19+ В-клеток.

Таблица 8

	Отсутствие CD19 (N=15)	Присутствие CD19 (N=30)
Отрицательный результат (N=18)	1 (2%)	17 (38%)
Положительный результат (N=27)	14 (31%)	13 (29%)

[00575] В целом эти результаты позволяют предположить, что концентрация ритуксимаба у пациента может быть реализована в качестве критерия приемлемости для исключения пациентов, которые с меньшей вероятностью реагируют на комбинированную терапию маглолимабом и ритуксимабом. Например, критерий приемлемости может заключаться в том, что концентрация ритуксимаба у пациента на исходном уровне или при скрининге составляет менее 1 нг/мл, 10 нг/мл, или 100 нг/мл.

[00576] Хотя изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, не отступая от сущности и объема настоящего изобретения.

[00577] Все ссылки, выданные патенты и патентные заявки, цитируемые в тексте настоящего описания, настоящим включены посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Пример 3 Занятость рецептора антитела в Q1W по сравнению с Q2W по режиму дозирования Hu5F9-G4

[00578] На ФИГ. 21A показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в CD45+ клетках периферической крови с течением времени после перехода от дозирования Hu5F9-G4 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W). Занятость рецептора выражается как доля стационарного уровня QW. На ФИГ. 21B показана занятость рецептора CD47 Hu5F9-G4 в клетках костного мозга CD45+ с течением времени после перехода от еженедельного дозирования Hu5F9-G4 (Q1W) к дозированию Hu5F9-G4 раз в две недели (Q2W). Занятость рецептора выражается как доля стационарного уровня QW.

[00579] Занятость рецептора антитела (RO) оценивали в режиме дозирования один раз в неделю (Q1W) и один раз в две недели (Q2W). Пациентам вводили дозу Hu5F9-G4 один раз в неделю для всех циклов (Q1W в течение всего цикла) или один раз в неделю для циклов 1 и 2, а затем один раз каждые две недели (Q2W)

в цикле 3 и далее. Занятость рецептора антитела к CD47 (RO) оценивали в периферической крови и костном мозге и сравнивали с введением Q1W по сравнению с введением Q2W. Первичные клетки крови или костного мозга пациента окрашивали Nu5F9-G4-реактивным флуоресцентным антителом к IgG4 с последующим количественным определением с помощью проточной цитометрии. Уровни занятости рассчитывали как процент от максимального сигнала, определяемого для соответствующего образца пациента с насыщающим количеством немеченого Nu5F9-G4, добавленным до окрашивания антителом к IgG4. Данные для дозирования Q2W были нормализованы относительно уровней RO Q1W.

[00580] Уровни занятости рецепторов у пациентов быстро достигли максимального значения во время цикла 1 и цикла 2 (дозировка Q1W, не показана). Сходная RO антитела к CD47 наблюдалась как в периферической крови (ФИГ. 21A), так и в костном мозге (ФИГ. 21B) после изменения дозы каждые 2 недели в цикле 3 и далее. На обеих фигурах точки указывают уровень занятости антителами в образцах пациентов, взятых с течением времени из цикла 3 и далее, нормализованный к уровням RO пациента Q1W, в то время как средняя линия указывает на наиболее подходящую линейную регрессию, а верхняя и нижняя линии указывают на ДИ 95%. Таким образом, дозирование Nu5F9-G4 Q2W (т. е. введение дозы один раз в две недели) приводило к такой же занятости рецептора CD47, что и дозирование Q1W (т. е. введение дозы один раз в неделю).

[00581] Хотя изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительный вариант осуществления и различные альтернативные варианты осуществления, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в него могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, не отступая от сущности и объема настоящего изобретения.

ТАБЛИЦА 9. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO	ИД	Последовательность
1	1H9 CDR-H1	SYWIT
2	1H9 CDR-H2	DIYPGSGSTNHIEKFKS
3	1H9 CDR-H3	GYGSSYGYFDY
4	1H9 CDR-L1	RASENIYSYLA
5	1H9 CDR-L2	ТАКТЛАЕ
6	1H9 CDR-L3	QHGYGPPFT
7	Гуманизированное 1H9 V _H	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWITWVKQA PGQGLEWIGD IYPGSGSTNH IEKFKSKATL TVDTSISTAY MELSLRSDD TAVYYCATGY GSSYGYFDYW GQGLTVTVSS
8	Гуманизированное 1H9 V _L	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASENIY SYLAWYQQKP GKAPKLLIYT AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH QYGPFFTFGQ GTKLEIK
9	3C2 CDR-H1	SYWMH
10	3C2 CDR-H2	NIDPSDS DTHYNQKFKD
11	3C2 CDR-H3	GYSKYYAMDY
12	3C2 CDR-L1	RSSQSIVHSYGNTYLE
13	3C2 CDR-L2	KVSNRFS
14	3C2 CDR-L3	FQGSHPYPT
15	Гуманизированное 3C2 V _H	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQGLEWMGN IDPSDS DTHY NQKFKDRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGY SKYYAMDYWG QGLTVTVSS
16	Гуманизированное 3C2 V _L	DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSYGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVS NRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSHPV YTFGQGTKLE IK
17	Гуманизированное 1H9 HC (полноразмерное)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWITWVKQAPGQGLEWIGD IYPGSGSTNHIEKFKSKATL TVDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCATGYGSS YGYFDYWQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	Гуманизированное 1H9 LC (полноразмерное)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLA WYQQKPKAPKLLIYTA KTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQH QYGPFFTFGQGT KLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
19	Гуманизированное 3C2 HC (полноразмерное)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWM GNIDPSDS DTHYNQKFKDRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARG YSKYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

		PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPG
20	Гуманизированное 3C2 LC (полноразмерное)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSIVHSYGNTYLEWYLQKPGQSPQL LIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
21	9B11 CDR-H1	DYYIH
22	9B11 CDR-H2	RIDPEDGETKYAPKFQG
23	9B11 CDR-H3	GGFAY
24	9B11 CDR-L1	ASSVSSSYLY
25	9B11 CDR-L2	STSNLAS
26	9B11 CDR-L3	HQWSSHPYT
27	9B11 V _H	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVKQRTEQGLEWIG RIDPEDGETKYAPKFQKATITADTSSNTAYLQLNSLTSEDTAVYSCAKG GFAYWGQGTLLVTVSA
28	9B11 V _L	QIVLTQSPAIMASAPGKVTLTCSASSVSSSYLYWYQQKPGSSPKLWIYS TSNLAGVPPARFSGSGSGTYSLTISSEAEADAASYFCHQWSSHPYTFGG GTKLEIK
29	7E11 CDR-H1	SYWMH
30	7E11 CDR-H2	NIDPSDSPTHYNQKFKD
31	7E11 CDR-H3	SYGNYGENAMDY
32	7E11 CDR-L1	RSSQSIVHSYGNTYLE
33	7E11 CDR-L2	KVSNRFS
34	7E11 CDR-L3	FQGSHVPFT
35	7E11 V _H	QVKLQESGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPIQGLEWIG NIDPSDSPTHYNQKFKDKATLTVDNSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCASY GNYGENAMDYWGQGTSTVTVSS
36	7E11 V _L	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSYGNTYLEWYLQKPGQSPKL LIYK VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFT FGSGTKLEIK
37	Гуманизированная нуклеиновая кислота тяжелой цепи 1H9	CAGGTTTCAGTTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCC TCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGCTAC TGGATCACCTGGGTCAAGCAGGCTCCTGGACAGGGACTCGAGTGGAT CGGCGATATCTATCCTGGCTCCGGCTCCACCAACCACATCGAGAAGTT CAAGTCCAAGGCTACCCTGACCGTGGACACCTCCATCTCCACCGCCTA CATGGAAGTGTCCCGGCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGACTATTG CGCTACCGGCTACGGCTCCTCCTACGGCTACTTTGATTATTGGGGCCA GGGCACCCTGGTACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGT GTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGC TCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGT TTGGAAGTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACATTCCCTGCTGT GCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGACCGTGCCT TCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAG CCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGA CAAGACCCACACCTGTCTCCATGTCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGG ACCTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC TCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAG GACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACGCCTCCACCTACA

		GAGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC AAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGT TTACACCCTGCCACCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCTGTGG AATGGGAGAGCAACGGCCAGCCTGAGAACAACCTACAAGACAACCCCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACTG TGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCAGCGTG ATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCTCTGTCTCTG AGCCCCGGC
38	Гуманизированная нуклеиновая кислота легкой цепи 1Н9	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCCGCTCTGTGGGC GACAGAGTGACCATCACCTGTCCGGCCTCCGAGAACATCTACTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATC TACACCGCTAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGC TCTGGAAGCGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCT GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCAGTACGGCCCTCCATTC ACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGC TCCTTCCGTGTTTCTTTCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGC ACAGCCTCTGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCC AAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCA AGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGT CCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG TACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAG TCTTTCAACCGGGGCGAGTGC
39	Гуманизированная нуклеиновая кислота тяжелой цепи 3С2	CAGGTTTCAAGTTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGCGCC TCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCTTCCGGCTACACCTTTACCAGCTAC TGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAGTGGAT GGGCAACATCGACCCCTCTGACAGCGACACCCACTACAACCAGAAAT TCAAGGACCGCGTGACCATGACCAGAGACACCTCCACCAGCACCGTG TACATGGAAGTGTCCAGCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTAC TGTGCCAGAGGCTACTCCAAGTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCAG GGCACACTGGTTACCGTGTCTCTGCTTCCACCAAGGGACCCTCTGTG TTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCTGAGCCTGTGACCGTGTCTT GGAAGTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACATTCCCTGCTGTGC TGCAGTCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCTCTGTCTGTGACCGTGCCTTC CAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCC TTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTGCGACA AGACCCACACCTGTCTCCATGTCTCTGCTCCAGAAGTGTGCTGGCGGAC CTTCCGTGTTTCTGTTCCCTCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCTC TCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAAGA TCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACA ACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACGCCTCCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAA AGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGA AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTT ACACCCTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACCTACAAGACAACCCCTCC TGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTG GACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCAGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAATCACTATAACCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCT CCCTGGC
40	Гуманизированная нуклеиновая кислота легкой цепи 3С2	GACATCGTGATGACCCAGACACCTCTGAGCCTGAGCGTGACACCTGG ACAGCCTGCCTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGTCCATCGTGCCTCC TACGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCT CCTCAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCTGGCGTGGCC GACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCAACCCTGAAGATC

		TCCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTTCCAAGGCTCTCACGTGCCCTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGC
41	Нуклеиновая кислота VH 9B11	GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCTCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAGACTA CTATATACTGGGTGAAGCAGAGGACTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGGATGGTGAACATAAATATGCCCCGAAATCCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTCCTGTGCTAAGGGGGGTTTGTCTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
42	Нуклеиновая кислота VL 9B11	CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCCTGGG GAGAAGGTCACCTTGACCTGCAGTGCAGTTCAGTTCAGTGTAAAGTTCAGCTACTTGTACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCTCCCCAAACTCTGGATTTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAAGTGCAGTGGGTCTGGGACCTTACTCTCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCTCTTATTTCTGCCATCAGTGGAGTAGTACCCCGTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
43	Нуклеиновая кислота VH 7E11	CAGGTCAAGCTGCAGGAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCATTGGGTGAAGCAGAGGCCTATACAAGGCCCTGAATGGA TTGGTAACATTGACCCTTCTGATAGTGATACTACTACAATCAAAAGT TCAAGGACAAGGCCACATTGACTGTGGACAACCTCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCCGGTCTATTACTGTGCAAGCTATGGTAACACTACGGGGAGAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTACCCGTCTCCTCA
44	Нуклеиновая кислота VL 7E11	GATATTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGACAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTTATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTC CAAACTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGTACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTT CACATGTTCCATTACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA
45	SIRPa	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGP GRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDF SIRIGNITPADAGTYCYVKFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRA
46	KWar VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDYIHWVQQAPGKGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQDRATITADTSTD TAYMELSSLRSED TAVYYCARWGAYWGQGTLVTVSS
47	Kwar VL	QIVLTQSPPTLSLSPGERVTLTCSASSVSSSYLYWYQQKPGQAPKLWIYTSNLASGVPARFSGSGS GTSYTLTISSLQPEDF AVYFCHQWSSYPRTFGAGTKLEIK
48	SIRPa V1	EEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATSLIPVGPIQWFRGAGP GRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDF SIRIGNITPADAGTYCYVKFRK GSPDDVEFKSGAGTELSVRA
49	SIRPa V2	EEELQVIQPDKSVSVAAGESAILHCTV TSLIPVGPIQWFRGAGPARELIYNQKEGHFPRVTTVSESTKRENMDFSISISNITPADAGTYCYVKFRK GSPDTEFKSGAGTELSVRA

50	Тяжелая цепь антитела Hu5f9-G4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTN YNMHW VVRQAPGQRLEW MG TIYPGNDDTSYNQKFKD RVTITADTSASTAYMELSSLRSED ¹ AVYYC AR GGYRAMDY WGQGLT ² LVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT KTYTCNV ³ DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLT ⁴ VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDS ⁵ DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
51	Легкая цепь антитела Hu5f9-G4	DIVMTQSP ¹ SLPVT PGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYL GWYLQKPGQSPQL LIY KVSNRFS GV ² PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC FQGSHPY TFGQGT ³ KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTL TL SKADYEKHKVYACEV THQGLSPVTKSFNRGEC
52	Hu5f9-G4 CDR1 VH	NYNMH
53	Hu5f9-G4 CDR2 VH	TIYPGNDDTSYNQKFKD
54	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMDY
55	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYL
56	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFS
57	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGSHPY
58	5F9 VH	QVQLQQGAELVKPGASVMMSCASGYTFTN YNMHW VVKQTPGGGLEW IGTIYPGNDDTSY NQKFKDKATLTADKSSSAAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGGYRAMDYW GQTSVTVSS
59	5F9 VL	DVLMTQTPLSLPVS LDQASISCRSSQSIVYSNGNTYL GWYLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYHCFQGSHPY TFGGG TKVEIK
60	HuB6H12 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFT FSGYGMSWVRQAPGKGLEWV ATITSGGTYTYY PDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARSLAGNAMDYW GQGLT ² LVTVSS
61	HuB6H12 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTISDYLHWYQ QKPGQAPRLLIKFA SQSISGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ NGHGFPR TFGQGT KVEIK
62	8B6 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFT FSSYWMSWVRQAPGKGLEWV ANIKQDGSEKYY VDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARWGQGLT ² LVTVSS
63	8B6 VL	DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQNFSDYLHWYQ QKSHESPRLLIKY VSHSISGIPS RFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDVGVYYCQ NGHSFPPT FGGG TKLEIK
64	C3 VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTN YYIFWVKER PGQGLEWIG DINPSNGDTNF NEKFKIKATLTVDKSSSTTYMQLNSLTSEDSAVYF CTRGGYTMDY WGQ TSVTVSS
65	C3 VL	DVVMTQTPLSLPVS LDQASISCRSSQSLVHS NGNTYFHWYVQKPGQSPK LLIYKVSYRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYFCSQSTHVPRT FGGG TKLEIK
66	HuC3 VH (A)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTN YYIFWVRQAPGQGLEWI GDINPSNGDTNF NEKFKIKATLTVDKSTSTTYMELSSLRSED ¹ AVYYC TRGGYTMDY WGQ TLVTVSS

67	HuC3 VH (B)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYIFWVRQAPGQGLEWM GDINPSNGDTNF NEKFKIRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCTRGGYTMDYWGQ GTLVTVSS
68	HuC3 VL (C)	DVVMVTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHNSGNTYFHWYLQKPGQPPK LLIYKVSYRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTHVPRTFGQGTKVEIK
69	HuC3 VL (D)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHNSGNTYFHWYLQKPGQPPQL LIYKVSYRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPRTFGQGTKVEIK
70	Анти-CD47 VH	EVQLQQSGAELVRSASVSKLSTASGFNIKDYLLHWVKQRPEQGLEWIG WIDPDNGDTEF APKFQGKATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDY WGQGTSVTV
71	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDYYLHWVQAPGKGLEWM GWIDPDNGDTEY AEKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCNAAYGSSSYPMDY WGQGTTVTV
72	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDY WGQGTTVTV
73	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEWM GWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPMDY WGQGTTVTV
74	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQGRVTMTADTSSNTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
75	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
76	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDQGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
77	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDYGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
78	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDSGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
79	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNADTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
80	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNTDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV
81	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCNAAYGSSSYPM YWGQGTTVTV

82	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFTYYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
83	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTFTYYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
84	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYNFTYYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
85	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTITYYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
86	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFKYYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
87	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFTDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
88	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTFTDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
89	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTITDYLLHWVRQAPGQALEWM GWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
90	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFKDYYLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
91	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFTFKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
92	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYLQLSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
93	Анти-CD47 VH	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEW MGWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLTSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
94	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDYLLHWVRQAPGQALEWM GWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
95	Анти-CD47 VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDYLLHWVQQAPGKGLEWM GWIDPDNGDTEY AQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDAMYYCNAAYGSSSYPM DY WGQGT TVTV
96	Анти-CD47 VL	DIKMTQSPSSLYASLGERVTITCKASQDIHRYLSWFQKPKGKSPKILIYRA NRLVDGVPS RFSGSGSQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEMK

97	Анти-CD47 VL	DIKMTQSPSSLYASLGERVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKSPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDEFPYTFGGGKLEIK
98	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWYQKPGKAPKLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTDFTFITISLQPEDATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
99	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKAPKSLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
100	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
101	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWYQKPGKAPKRLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
102	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHRYLAWYQKPGKVPKLLIYR ANRLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLQYDEFPYTFGQGTKVEIK
103	Анти-CD47 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDIHRYLAWYQKPGQAPRLLIYR NRRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQYDEFPYTFGQGTRLEIK
104	Анти-CD47 VL	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
105	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKVPKHLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
106	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
107	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
108	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKVPKILIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
109	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKVPKHLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
110	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKLLIYR ANRLVDGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
111	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCKASQDIHRYLSWFQKPGKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
112	Анти-CD47 VL	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRARQGIHRYLSWFQKPGKVPKLLIYR ANRLVSGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFPYTFGGGKVEIK
113	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFMHWVRQAPGQGLEW IGTIYPGNDTTSY NQKFKDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYRAMDYWG QGTLVTVSS
114	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFMHWVRQAPGQRLEW MGTIYPGNDTTSY NQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGYRAMDYWG QGTLVTVSS
115	Анти-CD47 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNFMHWVRQAPGQRLEWI GTIYPGNDTTSY

		NQKFKDRATLTADK SASTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGYRAMDYW GQGTLVTVSS
116	Анти-CD47 VL	DVVM TQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPKL LIYK VSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHPYTFGGG TKVEIK
117	Анти-CD47 VL	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQL LIYK VSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPYTFGQGT KLEIK
118	Анти-CD47 VL	DVVM TQSPLSLP VTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQL LIYK VSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCFQGSHPYTFGQGT KLEIK
119	Анти-SIRPa VH	QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKASGYTFTSYVHWVKQRPIQGLEWIG NIDPSDS DTHY NQKFKDKASLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCVRGGTGTMAWFA YWGQGLVTVSA
120	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWI GNIDPSDS DTHY NQKFKDHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFA YWGQGLVTVSS
121	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWM GNIDPSDS DTHY NQKFKDHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFA YWGQGLVTVSS
122	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWM GNIDPSDS DTHY SPSFQGHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFAY WGQGLVTVSS
123	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWM GNIDPSDS DTHY SPSFQGHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFAY WGQGLVTVSS
124	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWM GNIDPSDS DTHY SPSFQGHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFAY WGQGLVTVSS
125	Анти-SIRPa VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYTFTSYVHWVVRQMPGKGLEWM GNIDPSDS DTHY SPSFQGHVTLSDK SISTA YLQLSSLKASDTAMYYCVRGGTGTMAWFAY WGQGLVTVSS
126	Анти-SIRPa VL	DVVM TQTPLSLP VSLGDQASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYLQKPGQSPK LLIYR VSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQGTHVPYTFGSGTKLEIK
127	Анти-SIRPa VL	DVVM TQSPLSLP VTLGQPASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWYQQRPGQSPR LLIYR VSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGTHVPYTFGGG TKVEIK
128	Анти-SIRPa VL	DVVM TQSPLSLP VTLGQPASISCRSSQSLVHSYGNTYLYWFQQRPGQSPR LLIYR VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGTHVPY TFGGG TKVEIK
129	Химерная тяжелая цепь ритуксимаба	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIG AIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARST YYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY TLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
130	Химерная легкая цепь ритуксимаба	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHW FQKPGSSPKPWYIATS NLASGVPVRFSGSGSGT SYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGT

		KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
131	CDR1 VH ритуксимаба	KASGYTFTSYNMH
132	CDR2 VH ритуксимаба	AIYPGNGDTS
133	CDR3 VH ритуксимаба	ARSTYYGGDWYFNV
134	CDR1 VL ритуксимаба	RASSSVSYIH
135	CDR2 VL ритуксимаба	YATSNLAS
136	CDR3 VL ритуксимаба	QQWTSNPPT
137	Варибельная область тяжелой цепи ритуксимаба (VH)	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWI GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTK
138	Константная тяжелая цепь 1 ритуксимаба (C _{H1})	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKA
139	Шарнирная тяжелая цепь ритуксимаба	EPKSCDKTHTCPPCP
140	Константная тяжелая цепь 2 ритуксимаба (C _{H2})	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAK
141	Константная тяжелая цепь 3 ритуксимаба (C _{H3})	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQK SLSLSPGK
142	Варибельная легкая цепь ритуксимаба	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATS NLASGVPRVRFSGSGSGTYSYLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGT KLEIK
143	Константная легкая цепь ритуксимаба	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
144	Hu5f9-G4 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEW MGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSED T AVYYC ARGGYRAMDYWGQGLTVSS
145	Hu5f9-G4 VL	D IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVY TFGQGTKLEIK
146	Hu5f9-G4 CDR1 VL	RSSQSIVYSNGNTYLG
147	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTNYN

148	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDT
149	Hu5f9-G4 CDR3 VH	ARGGYRAMDY
150	Hu5f9-G4 CDR1 VL	QSIVYSNGNTY
151	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVS
152	Hu5f9-G4 CDR3 VL	FQGSHPVYT
153	Hu5f9-G4 CDR1 VH	GYTFTNY
154	Hu5f9-G4 CDR2 VH	PGND
155	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GYRAMD
156	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SQSIVYSNGNTY
157	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVS
158	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY
159	Hu5f9-G4 CDR1 VH	ASGYTFTNYN
160	Hu5f9-G4 CDR2 VH	IYPGNDDTSYNQKFKDR
161	Hu5f9-G4 CDR3 VH	GGYRAMD
162	Hu5f9-G4 CDR1 VL	SSQSIVYSNGNTY
163	Hu5f9-G4 CDR2 VL	KVSNRFSGVPDR
164	Hu5f9-G4 CDR3 VL	GSHVPY

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий: (а) введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α ; и (b) введение субъекту антитела к CD20, причем последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток выполняется до выполнения стадий (а) и (b).
2. Способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий:
последующее или предваряющее определение того, что В-клетки присутствуют у субъекта; и
последующее или предваряющее введение субъекту (i) агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α и (ii) антитело к CD20.
3. Способ по любому из пп. 1–2, в котором определение наличия В-клеток у субъекта включает последующее или предваряющее выполнение по меньшей мере одного анализа, выбранного из проточной цитометрии, панели устойчивости В-клеток, ИФА, иммуногистохимической микроскопии, профилирования РНК, секвенирования РНК, детекции на основе массива РНК, ОТ-ПЦР, нозерн-блоттинга, секвенирования иммуноглобулина, вестерн-блоттинга, метода иммуноферментных пятен или иммунофлуоресцентной микроскопии.
4. Способ по любому из пп. 1–3, дополнительно включающий перед введением субъекту агента к CD47 и антитела к CD20 определение соответствия субъекта критериям для получения лечения, с учетом определения наличия у субъекта В-клеток.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором определение наличия В-клеток у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток.
6. Способ по п. 5, в котором последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD19+ В-клеток выше порогового количества.
7. Способ по п. 6, в котором пороговое количество CD19+ В-клеток представляет собой предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD19+ В-клеток.
8. Способ по п. 6, в котором пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов CD19+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов.
9. Способ по п. 6, в котором пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере 1 CD19+ В-клетку на микролитр.
10. Способ по п. 6, в котором пороговое количество CD19+ В-клеток составляет по меньшей мере 40 CD19+ В-клеток на микролитр.
11. Способ по любому из пп. 1–4, в котором определение наличия В-клеток у субъекта, включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток.
12. Способ по п. 11, в котором последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток, включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта CD20+ В-клеток выше порогового количества.

13. Способ по п. 11, в котором пороговое количество CD20+ В-клеток представляет собой предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD20+ В-клеток.
14. Способ по п. 11, в котором пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов CD20+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов.
15. Способ по п. 11, в котором пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере 1 CD20+ В-клетку на микролитр.
16. Способ по п. 11, в котором пороговое количество CD20+ В-клеток составляет по меньшей мере 40 CD20+ В-клеток на микролитр.
17. Способ по любому из пп. 1–4, в котором определение наличия В-клеток у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток.
18. Способ по п. 17, в котором последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта как CD19+ В-клеток, так и CD20+ В-клеток выше порогового количества.
19. Способ по п. 18, в котором пороговое количество CD19+ В-клеток представляет собой любой один из предела обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD19+ В-клеток, по меньшей мере пяти процентов CD19+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов, по меньшей мере 1 CD19+ В-клетки на микролитр или по меньшей мере 40 CD19+ В-клеток на микролитр.
20. Способ по п. 18 или 19, в котором пороговое количество CD20+ В-клеток представляет собой любой один из предела обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия CD20+ В-клеток, по меньшей мере пяти процентов CD20+ В-клеток из общей популяции лимфоцитов, по меньшей мере 1 CD20+ В-клетки на микролитр или по меньшей мере 40 CD20+ В-клеток на микролитр.
21. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором определение наличия у субъекта В-клеток, включает последующее или предваряющее определение того, что субъект ранее получал терапию к CD20 более порогового значения времени назад.
22. Способ по п. 21, в котором пороговое значение времени составляет по меньшей мере 4 недели.
23. Способ по п. 21, в котором пороговое значение времени составляет по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 недель.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором определение наличия у субъекта В-клеток включает последующее или предваряющее определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта.
25. Способ по п. 24, в котором последующее или предваряющее определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта терапии к CD20 ниже значения пороговой концентрации.
26. Способ по п. 25, в котором пороговая концентрация терапии к CD20 представляет собой предел количественного определения анализа обнаружения, применяемого для обнаружения наличия терапии к CD20.

27. Способ по п. 26, в котором анализ обнаружения, применяемый для обнаружения наличия терапии к CD20, представляет собой одно из иммуноанализа, метода иммуноферментных пятен, флуороскота, анализа на основе проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, масс-спектрометрии LC или поверхностного плазмонного резонанса.
28. Способ по любому из пп. 21–27, в котором ранее получаемая терапия к CD20 содержит ритуксимаб.
29. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток выполняется с помощью образца, полученного от субъекта.
30. Способ по п. 29, в котором образец, полученный от субъекта, представляет собой образец периферической крови.
31. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α .
32. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный агент к CD47 содержит реагент SIRP α .
33. Способ по п. 32, в котором реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая связывается с CD47.
34. Способ по п. 32 или 33, в котором реагент SIRP α представляет собой высокоаффинный реагент SIRP α .
35. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агент к CD47 содержит антитело к CD47 или антитело к SIRP α .
36. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный агент к CD47 содержит магрוליмаб (Hu5F9-G4).
37. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный агент к CD47 содержит по меньшей мере одно из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и 7E11-G4.
38. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).
39. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную DLBCL.
40. Способ по п. 39, в котором субъект ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии.
41. Способ по любому из пп. 1–37, в котором гемобластоз представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ).
42. Способ по любому из пп. 1–37, в котором гемобластоз представляет собой одно из неходжкинской лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза/малого лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазматической лимфомы, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта,

неклассифицированной В-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза или посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ).

43. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агент к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10–30, 20–30, 10, 15, 20 или 30 мг на кг массы тела.

44. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агент к CD47 вводят внутривенно.

45. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 вводят внутривенно.

46. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP, α представляет собой антитело к CD47, и причем антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, включающем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг антитела на кг массы тела в день 1 и дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю, начиная с дня 8 в течение 4 недель.

47. Способ по п. 46, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 4 недель.

48. Способ по п. 47, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели.

49. Способ по п. 48, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в последующем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели.

50. Способ по п. 49, в котором последующий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.

51. Способ по любому из пп. 46–50, в котором первый цикл дополнительно включает в себя еженедельную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела.

52. Способ по любому из пп. 47–51, в котором второй цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела.

53. Способ по любому из пп. 48–52, в котором третий цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг на м² площади поверхности антитела к CD20.

54. Способ по любому из пп. 49–53, в котором указанный последующий цикл дополнительно включает в себя дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела раз в два месяца.

55. Способ по любому из пп. 1–50, в котором антитело к CD20 вводят субъекту в дозе любого из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м².

56. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором в дни введения субъекту и агента к CD47, и антитела к CD20 агент к CD47 вводят субъекту до антитела к CD20.

57. Способ по любому из пп. 1–55, в котором в дни введения субъекту и антитела к CD47, и антитела к CD20 антитело к CD20 вводят субъекту до агента к CD47.
58. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение субъекту химиотерапии.
59. Способ по п. 58, в котором химиотерапия представляет собой гемцитабин, оксалиплатин или комбинацию гемцитабина и оксалиплатина (GEMOX).
60. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит ритуксимаб.
61. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит один, два, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных участков (CDR), содержащих последовательности SEQ ID: 131–136.
62. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137.
63. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142.
64. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит Fc-область, причем Fc-область содержит C_{H2} последовательность SEQ ID NO: 140 и C_{H3} последовательность SEQ ID NO: 141.
65. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv представляют собой последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142.
66. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательности SEQ ID: 131–136.
67. Способ лечения гемобластоза у субъекта, включающий:
- последующее или предваряющее определение наличия у субъекта В-клеток, причем определение включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта по меньшей мере 5 процентов CD19 В-клеток+ из общего количества лимфоцитов;
 - введение маглолимаба; и
 - введение субъекту ритуксимаба,
- причем субъект представляет собой субъекта-человека, который ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии,
- причем гемобластоз представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL,
- причем введение маглолимаба включает (1) введение примиряющей дозы маглолимаба в диапазоне от 1 мг до 10 мг (например, от 1 мг до 5 мг, например 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг) антитела на кг массы тела в день 1, (2) введение доз маглолимаба при 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 8 недель и (3) введение доз маглолимаба 30 мг на кг массы тела раз в две недели, и

причем введение ритуксимаба включает (1) введение еженедельной дозы ритуксимаба 375 мг на м² площади поверхности тела в течение 4 недель и последующее (2) ежемесячное введение ритуксимаба 375 мг на м² площади поверхности тела.

68. Способ, включающий:

определение наличия В-клеток у субъекта с гемобластозом на основании того, получал ли субъект в последний раз терапию к CD20 более порогового значения времени назад, причем то, что субъект в последний раз получал терапию к CD20 более порогового значения времени назад указывает на то, что у субъекта присутствуют В-клетки,

причем присутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект, вероятно, реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP, α и 2) ритуксимаб,

причем отсутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект вряд ли будет реагировать на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP, α и 2) ритуксимаб.

69. Способ, включающий:

получение образца от субъекта с гемобластозом;

определение наличия В-клеток у субъекта путем выполнения анализа образца, полученного от субъекта,

причем присутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект, вероятно, реагирует на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP, α и 2) ритуксимаб,

причем отсутствие В-клеток у субъекта указывает на то, что субъект вряд ли будет реагировать на терапию, содержащую 1) агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP, α и 2) ритуксимаб.

70. Способ по п. 69, в котором образец, полученный от субъекта, представляет собой образец периферической крови.

71. Способ, включающий:

последующее или предваряющее получение набора данных, содержащего информацию, указывающую на наличие В-клеток у субъекта с гемобластозом, причем информация, указывающая на наличие В-клеток у субъекта с гемобластозом, включает одно из следующего:

количество В-клеток у субъекта;

процент В-клеток из общего количества лимфоцитов у субъекта;

количество дней, в течение которых субъект получал терапию к CD20,

наличие или отсутствие терапии к CD20 у субъекта;

определение наличия у субъекта В-клеток с гемобластозом с помощью набора данных; и введение лечения субъекту с гемобластозом.

72. Способ по п. 71, в котором последующее или предваряющее получение набора данных включает последующее или предваряющее выполнение по меньшей мере одного анализа, выбранного из проточной цитометрии, панели устойчивости В-клеток, ИФА, иммуногистохимической микроскопии,

профилирования РНК, секвенирования РНК, детекции на основе массива РНК, ОТ-ПЦР, нозерн-блоттинга, секвенирования иммуноглобулина, вестерн-блоттинга, метода иммуноферментных пятен или иммунофлуоресцентной микроскопии.

73. Способ по п. 71 или п. 72, в котором информация в наборе данных содержит любое из количества В-клеток в образце, полученном от субъекта, или в процентах В-клеток в образце, полученном от субъекта, и причем определение наличия у субъекта В-клеток включает сравнение информации с пороговым количеством В-клеток.

74. Способ по п. 73, в котором пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере пять процентов В-клеток из общей популяции лимфоцитов.

75. Способ по п. 73, в котором пороговое количество В-клеток представляет собой по меньшей мере предел обнаружения для анализа, применяемого для определения наличия В-клеток.

76. Способ по п. 73, в котором пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере 1 В-клетку на микролитр.

77. Способ по п. 73, в котором пороговое количество В-клеток составляет по меньшей мере 40 В-клеток на микролитр.

78. Способ по любому из пп. 71–77, в котором В-клетки представляют собой одно из CD19+ В-клеток или CD20+ В-клеток.

79. Способ по любому из пп. 71–77, в котором В-клетки представляют собой как CD19+ В-клетки, так и CD20+ В-клетки.

80. Способ по любому из пп. 71–79, в котором информация в наборе данных содержит значение времени, в течение которого субъект ранее получал терапию к CD20, и причем определение наличия у субъекта В-клеток включает определение того, превышает ли количество времени, в течение которого субъект получал ранее терапию к CD20, пороговое значение времени.

81. Способ по п. 80, в котором пороговое значение времени составляет по меньшей мере 4 недели.

82. Способ по п. 80, в котором пороговое значение времени составляет по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 недель.

83. Способ по любому из пп. 71–82, в котором информация в наборе данных содержит наличие или отсутствие терапии к CD20 у субъекта и причем определение наличия у субъекта В-клеток включает определение отсутствия лечения антителом к CD20 у субъекта.

84. Способ по п. 83, в котором определение того, что определение отсутствия терапии к CD20 у субъекта включает последующее или предваряющее определение наличия у субъекта терапии к CD20 ниже значения пороговой концентрации.

85. Способ по п. 84, в котором пороговая концентрация терапии к CD20 представляет собой предел количественного определения анализа обнаружения, применяемого для обнаружения наличия терапии к CD20.

86. Способ по п. 85, в котором анализ обнаружения, применяемый для обнаружения наличия терапии к CD20, представляет собой одно из иммуноанализа, метода иммуноферментных пятен, флуороскота, анализа на основе проточной цитометрии, вестерн-блоттинга, масс-спектрометрии LC или поверхностного плазмонного резонанса.
87. Способ по любому из пп. 80–86, в котором ранее получаемая терапия к CD20 содержит ритуксимаб.
88. Способ по любому из пп. 68–87, в котором гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).
89. Способ по любому из пп. 68–87, в котором гемобластоз представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL.
90. Способ по любому из п. 68–89, в котором субъект ранее получал лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии.
91. Способ по любому из пп. 68–87, в котором гемобластоз представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ).
92. Способ по любому из пп. 68–87, в котором гемобластоз представляет собой одно из неходжкинской лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфолейкоза/малого лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема/лимфоплазматической лимфомы, первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, неклассифицированной В-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза или посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПТЛЗ).
93. Способ по любому из пп. 71–92, в котором введение лечения включает введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и введение субъекту антитела к CD20.
94. Способ по п. 93, в котором агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α .
95. Способ по п. 93, в котором указанный агент к CD47 содержит реагент SIRP α .
96. Способ по п. 95, в котором реагент SIRP α содержит часть SIRP α , которая связывается с CD47.
97. Способ по п. 95 или 96, в котором реагент SIRP α представляет собой высокоаффинный реагент SIRP α .
98. Способ по п. 93, в котором агент к CD47 содержит выделенное антитело, которое ингибирует связывание между CD47 и SIRP α .
99. Способ по п. 98, в котором агент к CD47 содержит антитело к CD47 или антитело к SIRP α .
100. Способ по любому из пп. 98 или 99, в котором указанный агент к CD47 содержит магролимаб (Hu5F9-G4).
101. Способ по любому из пп. 98–100, в котором указанный агент к CD47 содержит по меньшей мере одно из Hu1H9-G1, Hu1H9-G4, Hu3C2-G1, Hu3C2-G4, 9B11-G1, 9B11-G4, 7E11-G1 и 7E11-G4.

102. Способ по любому из пп. 93–101, в котором субъект ранее получал терапию к CD20, и причем каждое введение агента к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , и каждое введение антитела к CD20 субъекту происходит не менее чем через 28 дней после того, как субъект предварительно получал терапию к CD20.
103. Способ по любому из пп. 93–102, в котором агент к CD47 вводят в дозе по меньшей мере 10–30, 20–30, 10, 15, 20 или 30 мг на кг массы тела.
104. Способ по любому из пп. 93–103, в котором агент к CD47 вводят внутривенно.
105. Способ по любому из пп. 93–104, в котором антитело к CD20 вводят внутривенно.
106. Способ по любому из пп. 93–105, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α представляет собой антитело к CD47, и причем антитело к CD47 вводят субъекту в первом цикле, содержащем примирующую дозу по меньшей мере 1 мг на кг массы тела в день 1 и дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю, начиная с дня 8 в течение 4 недель.
107. Способ по п. 106, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту во втором цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в неделю в течение 4 недель.
108. Способ по п. 107, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α , дополнительно вводят субъекту в третьем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели.
109. Способ по п. 108, в котором агент к CD47, который ингибирует связывание между CD47 и SIRP α дополнительно вводят субъекту в последующем цикле, включающем дозу по меньшей мере 30 мг на кг массы тела раз в две недели.
110. Способ по п. 109, в котором последующий цикл повторяют как один или более дополнительных циклов без ограничений или до тех пор, пока клиническая польза не уменьшится, не исчезнет или больше не будет наблюдаться.
111. Способ по любому из пп. 106–110, в котором первый цикл дополнительно включает в себя еженедельную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела.
112. Способ по любому из пп. 107–111, в котором второй цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела.
113. Способ по любому из пп. 108–112, в котором третий цикл дополнительно включает в себя ежемесячную дозу 375 мг на м² площади поверхности тела антитела к CD20.
114. Способ по любому из пп. 109–113, в котором указанный последующий цикл дополнительно включает в себя дозу 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела раз в два месяца.
115. Способ по любому из пп. 93–110, в котором антитело к CD20 вводят субъекту в дозе любого из 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или 500 мг/м².

116. Способ по любому из пп. 93–115, в котором в дни введения субъекту и агента к CD47, и антитела к CD20 агент к CD47 вводят субъекту до антитела к CD20.
117. Способ по любому из пп. 93–115, в котором в дни введения субъекту и антитела к CD47, и антитела к CD20 антитело к CD20 вводят субъекту до агента к CD47.
118. Способ по любому из пп. 68–117, дополнительно включающий введение субъекту химиотерапии.
119. Способ по п. 118, в котором химиотерапия представляет собой гемцитабин, оксалиплатин или комбинацию гемцитабина и оксалиплатина (GEMOX).
120. Способ по любому из пп. 93–119, в котором антитело к CD20 содержит ритуксимаб.
121. Способ по любому из пп. 93–120, в котором антитело к CD20 содержит один, два, три, четыре, пять или шесть гипервариабельных участков (CDR), содержащих последовательности SEQ ID: 131–136.
122. Способ по любому из пп. 93–121, в котором антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137.
123. Способ по любому из пп. 93–122, в котором антитело к CD20 содержит последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142.
124. Способ по любому из пп. 93–123, в котором антитело к CD20 содержит Fc-область, причем Fc-область содержит C_{H2} последовательность SEQ ID NO: 140 и C_{H3} последовательность SEQ ID NO: 141.
125. Способ по любому из пп. 93–124, в котором антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv представляют собой последовательность вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 137 и последовательность вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 142.
126. Способ по любому из пп. 93–125, в котором антитело к CD20 содержит Fab или scFv, причем Fab или scFv содержит последовательности SEQ ID: 131–136.
127. Способ по любому из пп. 1–126, в котором гемобластоз представляет собой В-клеточный гемобластоз.
128. Способ по п. 127, в котором гемобластоз представляет собой злокачественное новообразование CD20+.
129. Способ лечения субъекта с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), включающий введение субъекту антитела к CD47 внутривенно и антитела к CD20 для по меньшей мере трех отдельных циклов,

причем первый цикл включает (1) введение примиряющей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 1 мг до 10 мг антитела на кг массы тела в день 1, (2) введение еженедельной дозы по меньшей мере 30 мг на кг массы тела антитела к CD47, начиная с дня 8 в течение 4 недель, и (2) введение еженедельной дозы 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела;

причем второй цикл включает (1) введение еженедельной дозы антитела к CD47 по меньшей мере 30 мг на кг массы тела в течение 4 недель и (2) введение ежемесячной дозы антитела к CD20 375 мг на м² площади поверхности тела; и

причем третий цикл включает (1) введение дозы по меньшей мере 30 мг антитела к CD47 на кг массы тела раз в две недели и (2) введение дозы 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности раз в месяц.

130. Способ лечения субъекта с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL), включающий введение субъекту антитела к CD47 внутривенно и антитела к CD20 для по меньшей мере трех отдельных циклов,

причем первый цикл включает (1) введение примирующей дозы антитела к CD47 в диапазоне от 80 мг до 800 мг в день 1, (2) введение еженедельной дозы по меньшей мере 2400 мг антитела к CD47, начиная с дня 8 в течение 4 недель, и (2) введение еженедельной дозы 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела;

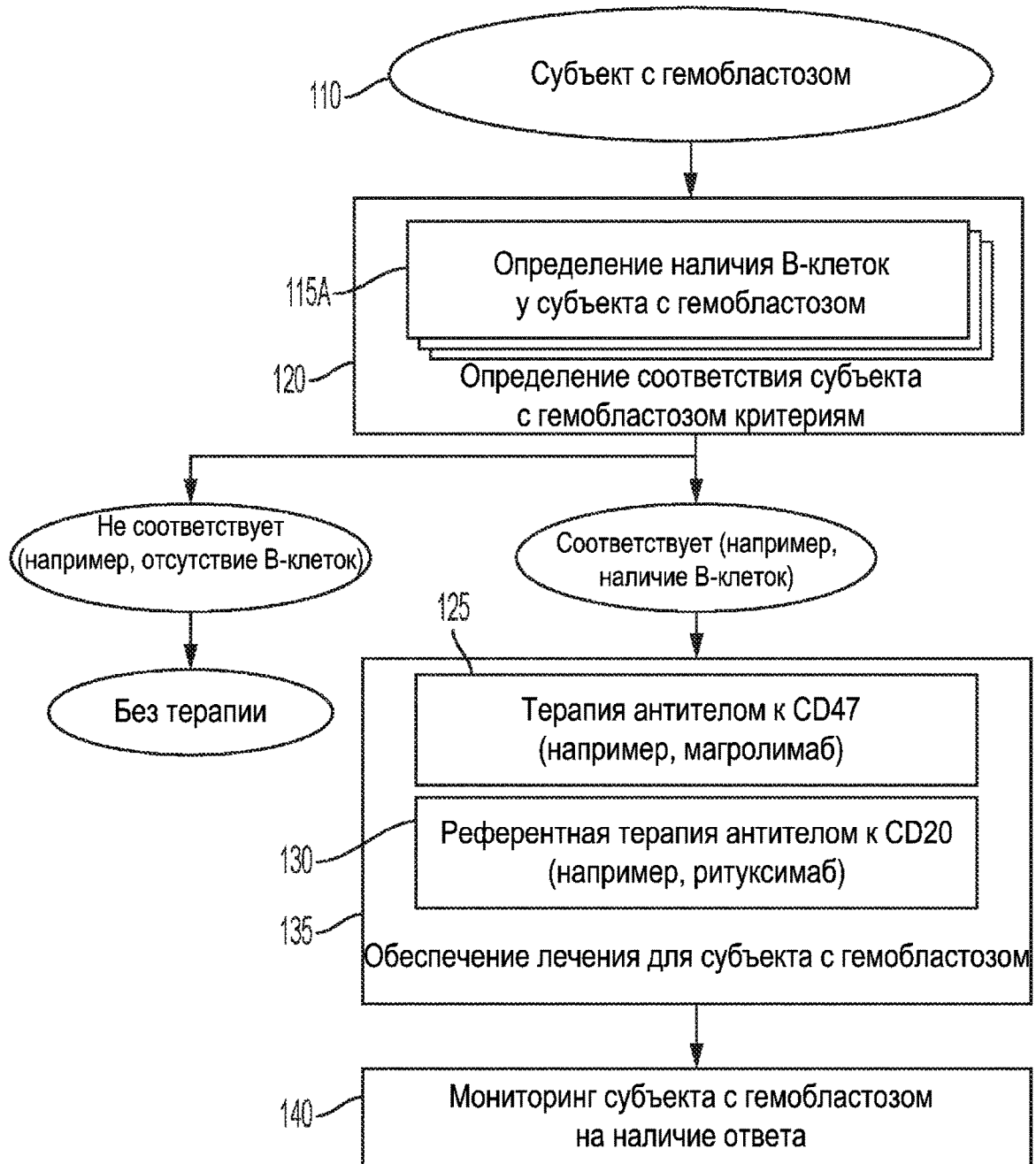
причем второй цикл включает (1) введение еженедельной дозы антитела к CD47 по меньшей мере 2400 мг в течение 4 недель и (2) введение ежемесячной дозы 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности тела; и

причем третий цикл включает (1) введение дозы по меньшей мере 2400 мг антитела к CD47 раз в две недели и (2) введение дозы 375 мг антитела к CD20 на м² площади поверхности раз в месяц.

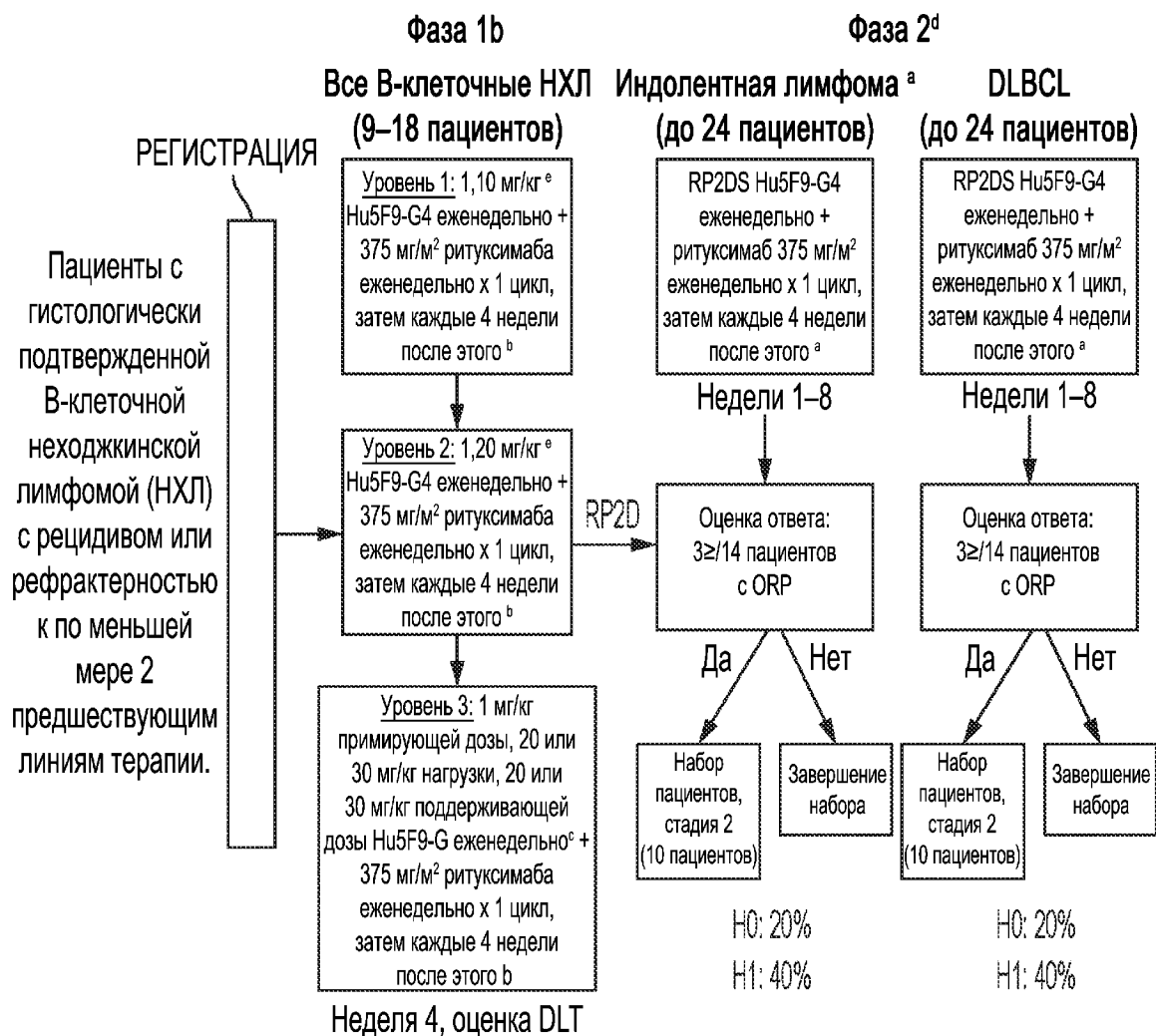
131. Способ по п. 129 или 130, в котором антитело к CD47 содержит магролимаб.

132. Способ по любому из пп. 129–131, в котором антитело к CD20 содержит ритуксимаб.

133. Способ по любому из пп. 129–132, в котором антитело к CD20 вводят внутривенно.



ФИГ. 1



^a Индолентная лимфома включает фолликулярную лимфому и лимфому маргинальной зоны.

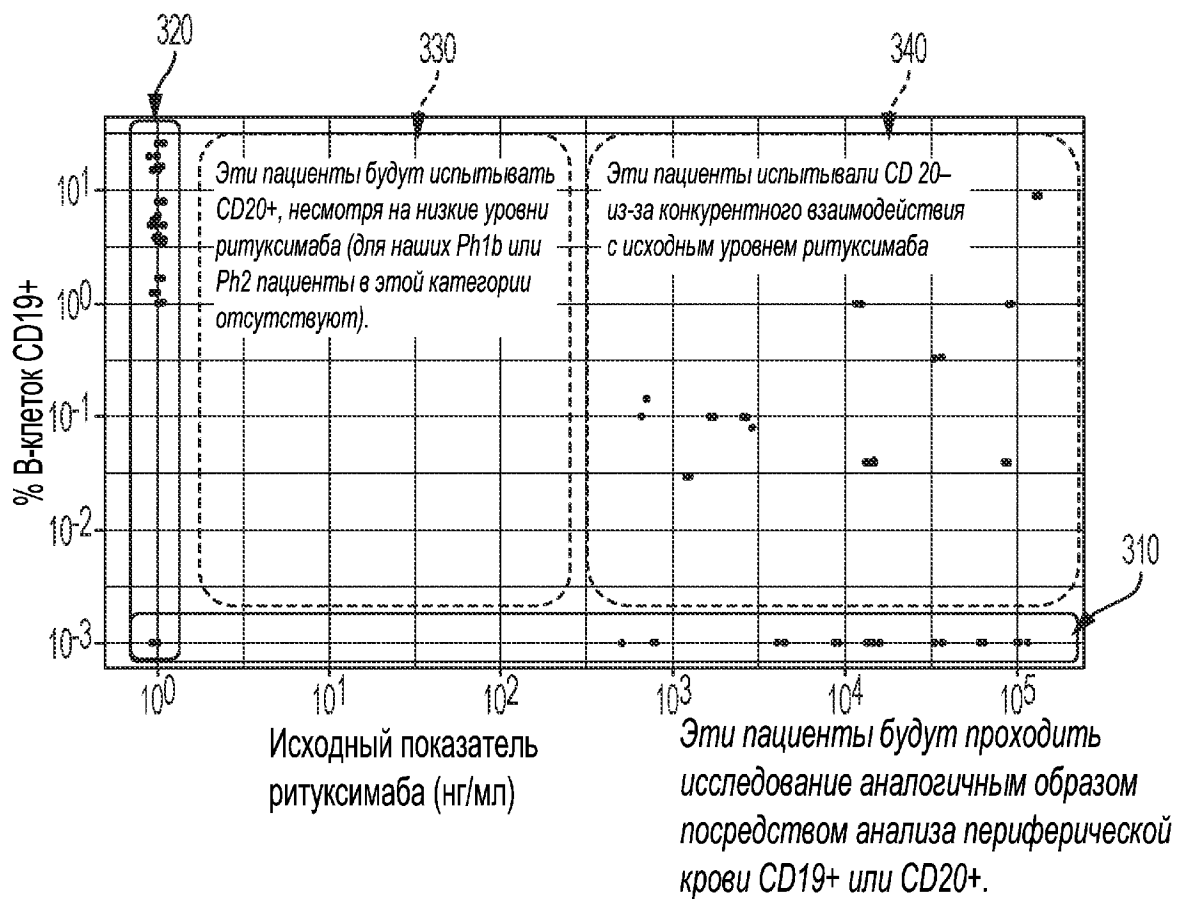
^b Циклы лечения составляют 4 недели. Ритуксимаб вводят ежедневно на неделях 2–4 только в цикле 1. Будет назначено до 6 циклов ритуксимаба.

^c Режим дозирования Hu5F9-G4 уровня 3 состоит из 1 мг/кг примирующей дозы в день 1, затем нагрузочной дозы 20 или 30 мг/кг два раза в неделю x 1 неделю с последующими ежедневными поддерживающими дозами 20 или 30 мг/кг. Концентрация дозы, определяемая CTSC

^d Двухстадийный минимаксный дизайн Simon с альфой 0,1 и мощностью 0,80. H_0 = нулевая гипотеза; H_1 = альтернативная гипотеза.

^e 1,10 мг/кг представляет собой первую примирующую дозу 1 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 10 мг/кг Hu5F9-G4 через одну неделю, аналогично для 1,20 мг/кг.

ФИГ. 2

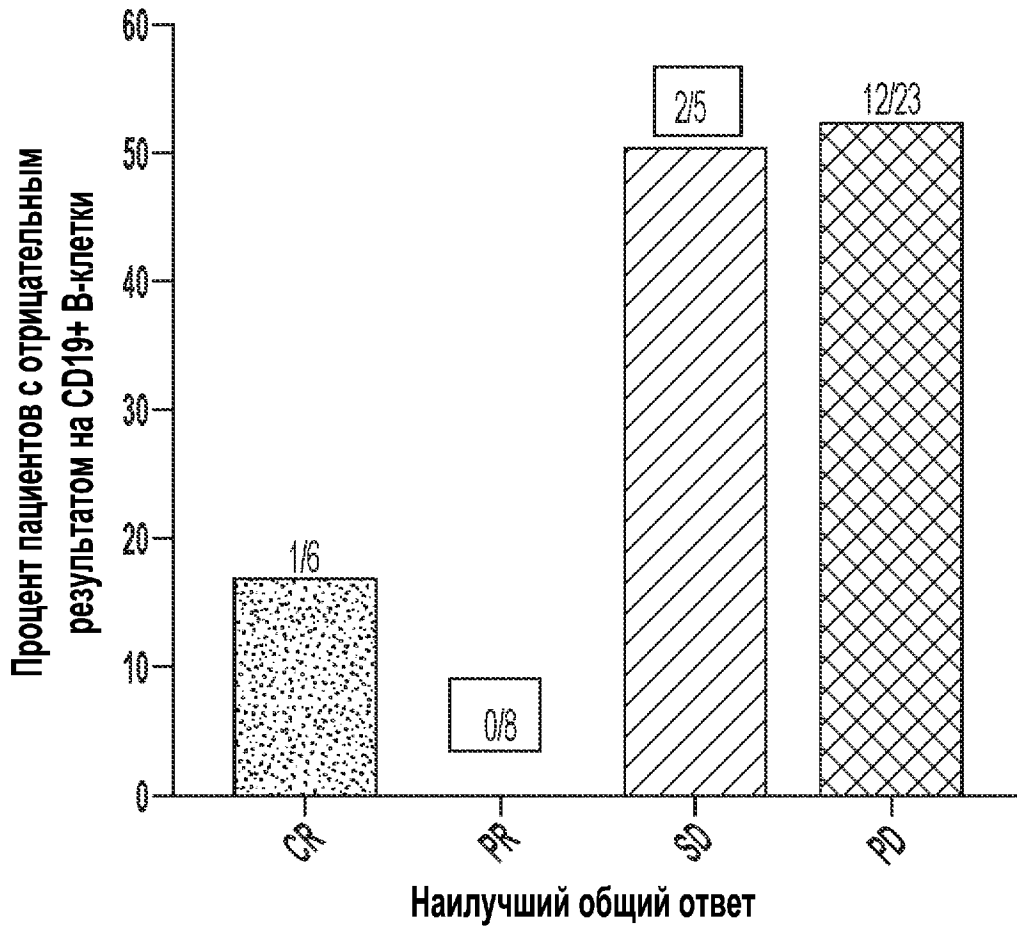


ФИГ. 3

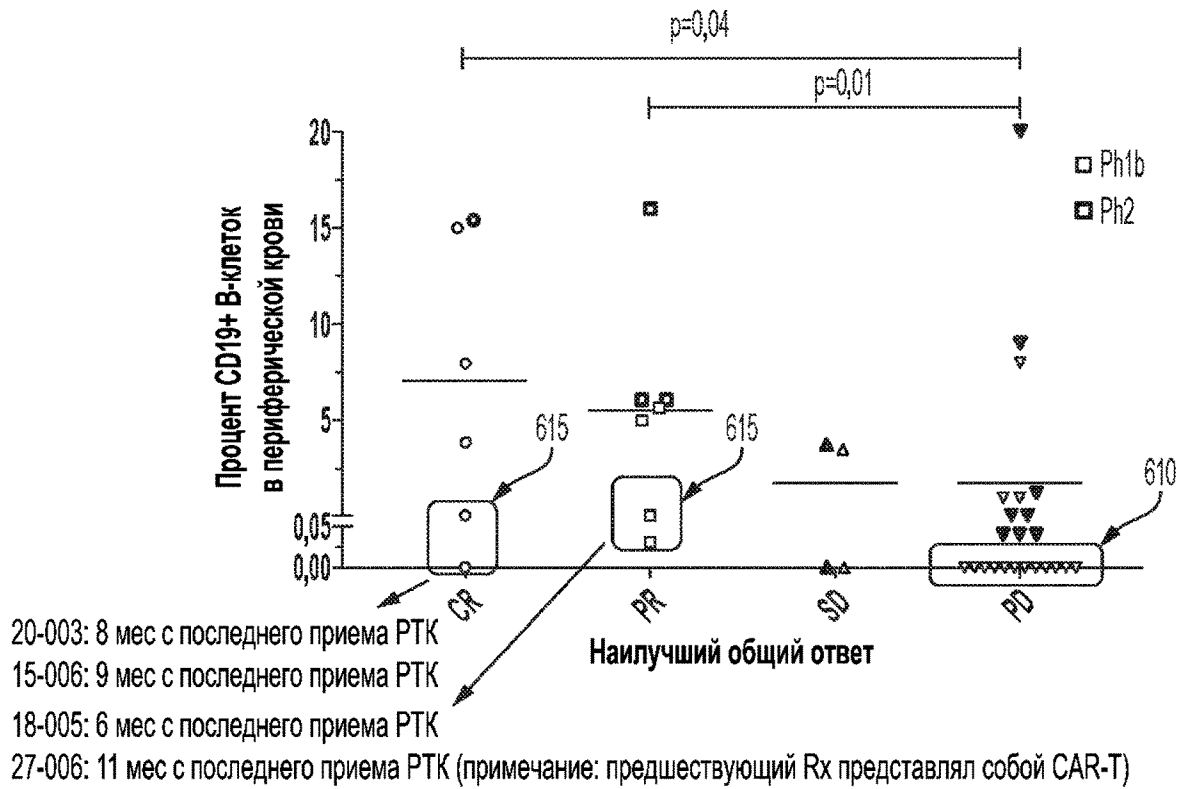
Переменные	Размер эффекта в зависимости от ответа	P-значение
Количество клеток CD19 на исходном уровне	Пятикратное увеличение связано с двукратным увеличением	0,0021
% CD19 над лимфоцитами на исходном уровне	Пятикратное увеличение связано с увеличением в 1,9 раза при отношении шансов	0,0026
Месяцы после последней терапии антителом к CD20	Двукратное увеличение связано с увеличением в 1,9 раза при отношении шансов	0,007
Концентрация ритуксимаба у субъекта на исходном уровне	Увеличение в 5 раз связано с увеличением в 1,6 раза при отношении шансов	0,0014

Другая оцениваемая переменная: Гемоглобин, нейтрофилы, тромбоциты, статус ECOG, время от последней терапии, ЛДГ, альбумин

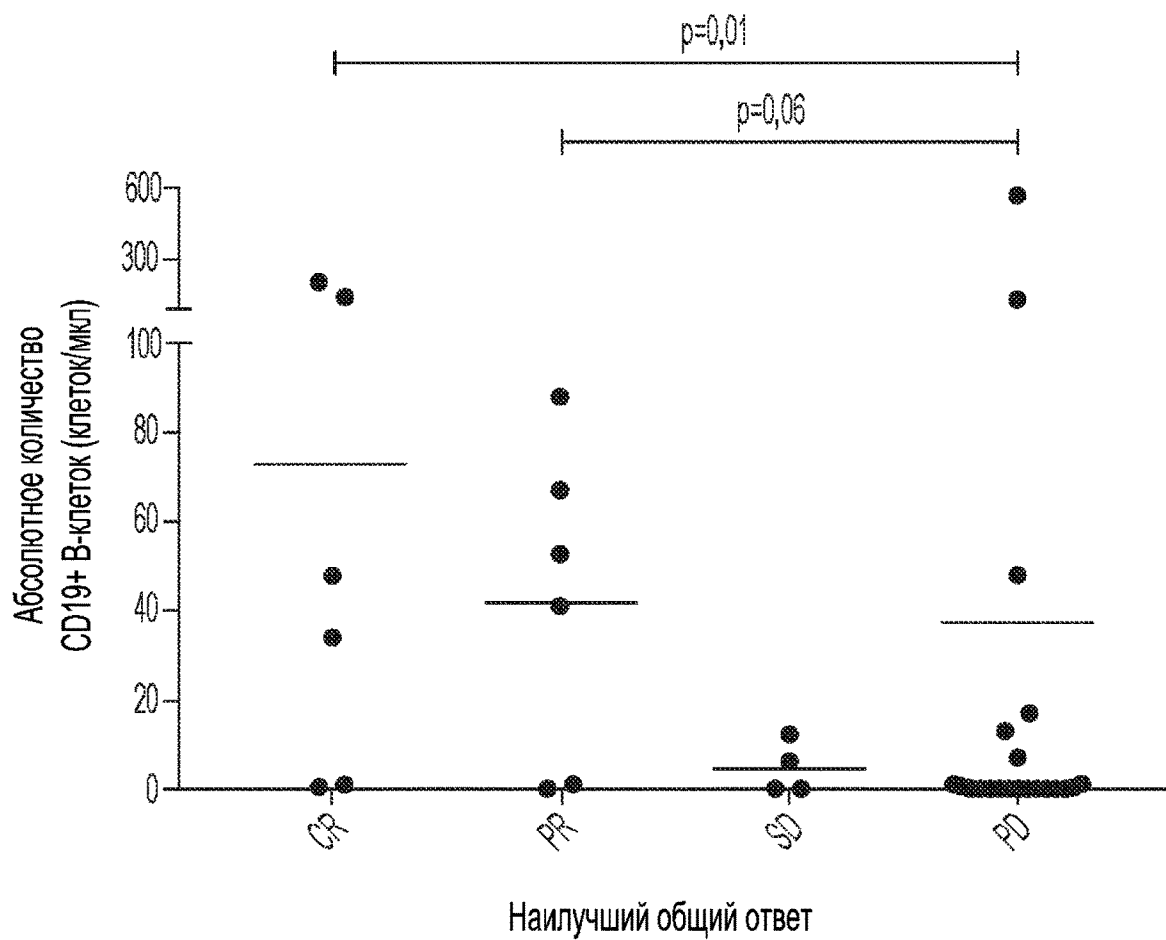
ФИГ. 4



ФИГ. 5



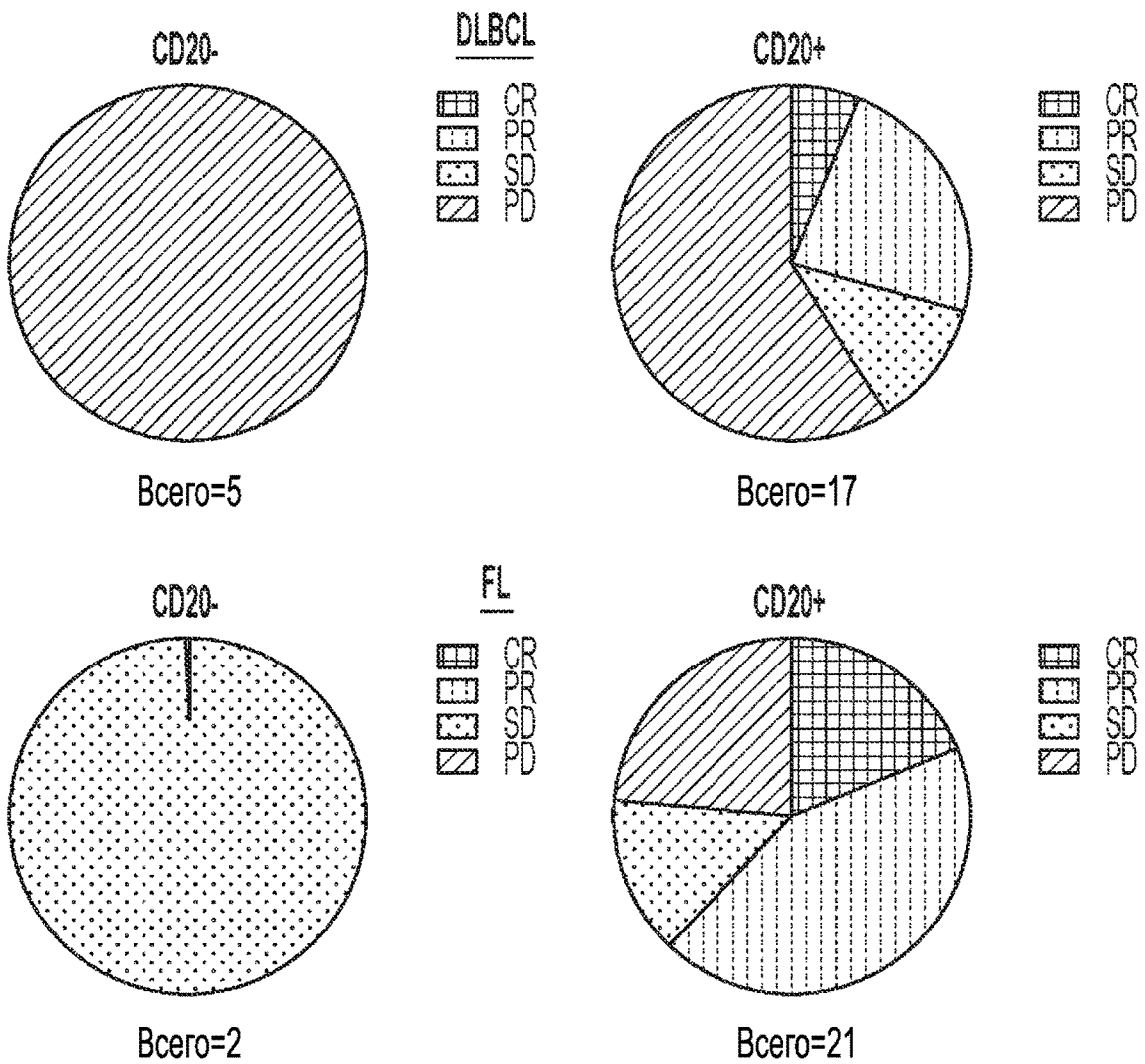
ФИГ. 6



ФИГ. 7

Наилучший общий ответ	Неотобранные данные (N=42)	Пациенты с положительным результатом на CD19+ В-клетки (N=28)
Объективная скорость ответа (ORR)	14 (33%)	14 (50%)
Полный ответ (CR)	6 (14%)	6 (21%)
Частичный ответ (PR)	8 (19%)	8 (29%)
Стабильное заболевание (SD)	5 (12%)	3 (11%)
Прогрессирующее заболевания (PD)	23 (55%)	11 (39%)

ФИГ. 8

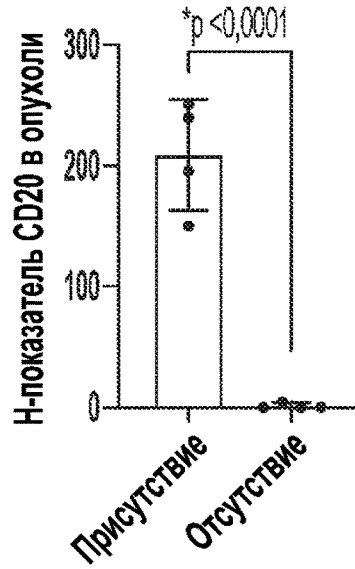


ФИГ. 9

Наилучший общий ответ	Неотобранные данные (N=42)	Пациенты с положительным результатом на CD20+ В-клетки (N=16)
Объективная скорость ответа (ORR)	14 (33%)	10 (62,5%)
Полный ответ (CR)	6 (14%)	4 (25%)
Частичный ответ (PR)	8 (19%)	6 (37,5%)

ФИГ. 10

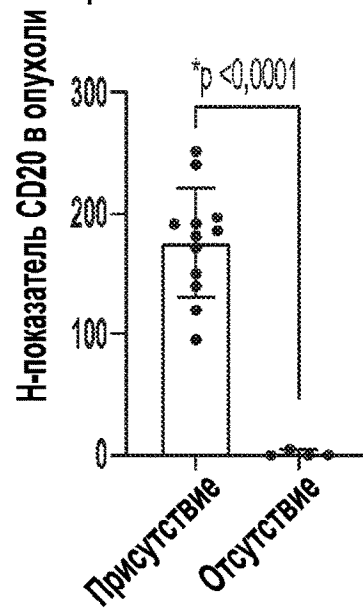
**Н-показатель DLBCL по
результатам скрининговой биопсии**



CD20+ клетки периферической крови

ФИГ. 11А

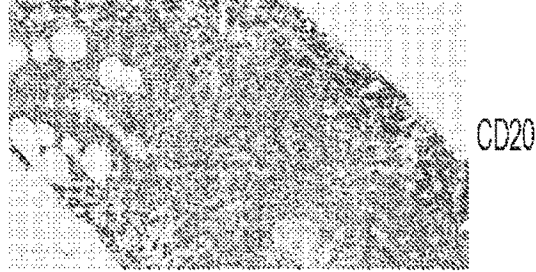
**Н-показатель для всех
опухолей НХЛ по результатам
скрининговой биопсии**



CD20+ клетки периферической крови

ФИГ. 11В

Пациент 16-010 с
DLBCL;
частичный ответ
CD20+ CD19+

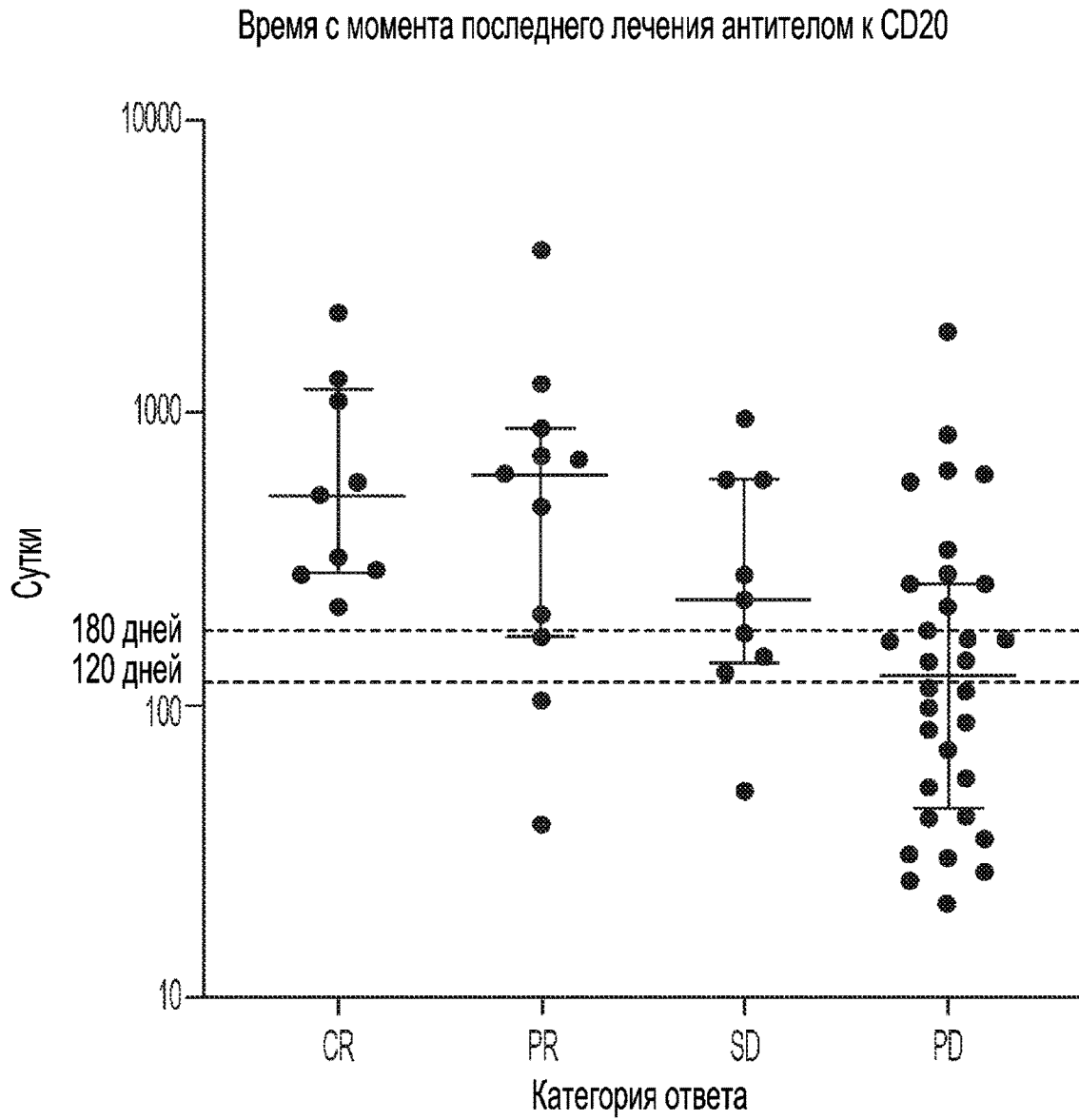


ФИГ. 12А

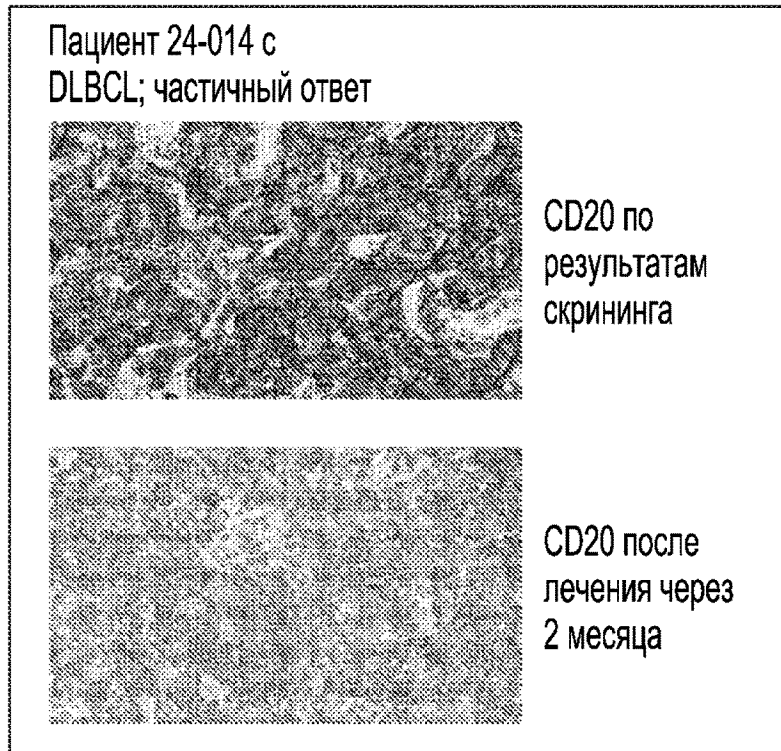
Пациент 24-007 с
DLBCL;
прогрессирующее заболевание
CD20+ CD19+



ФИГ. 12В

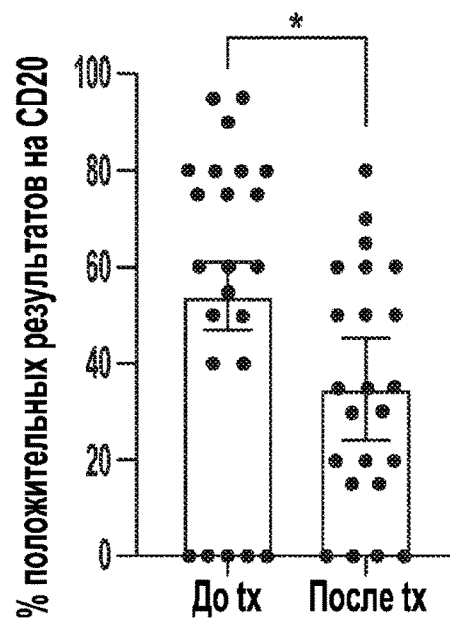


ФИГ. 13

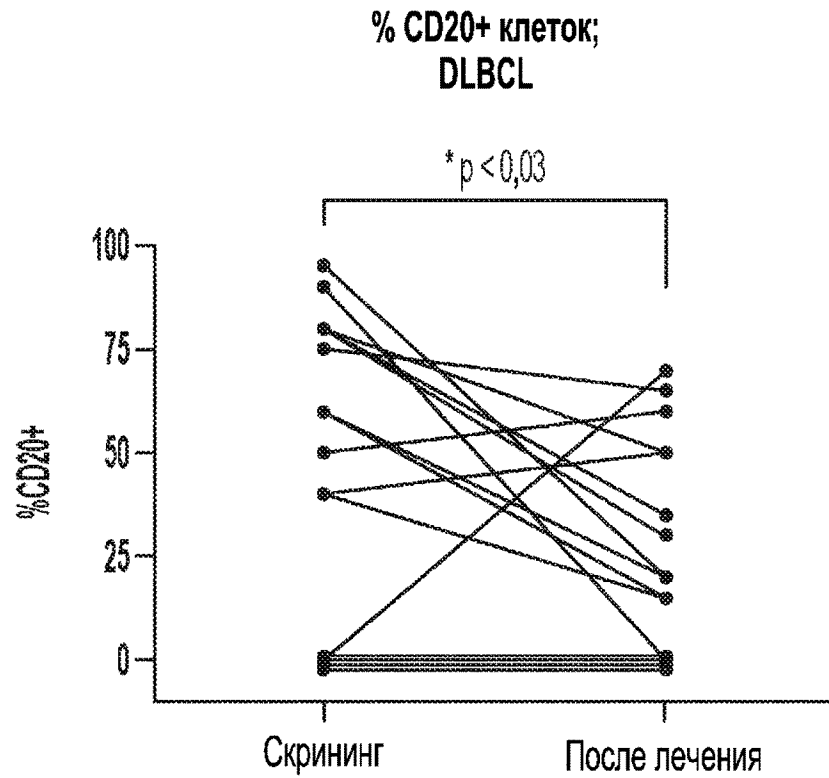


ФИГ. 14А

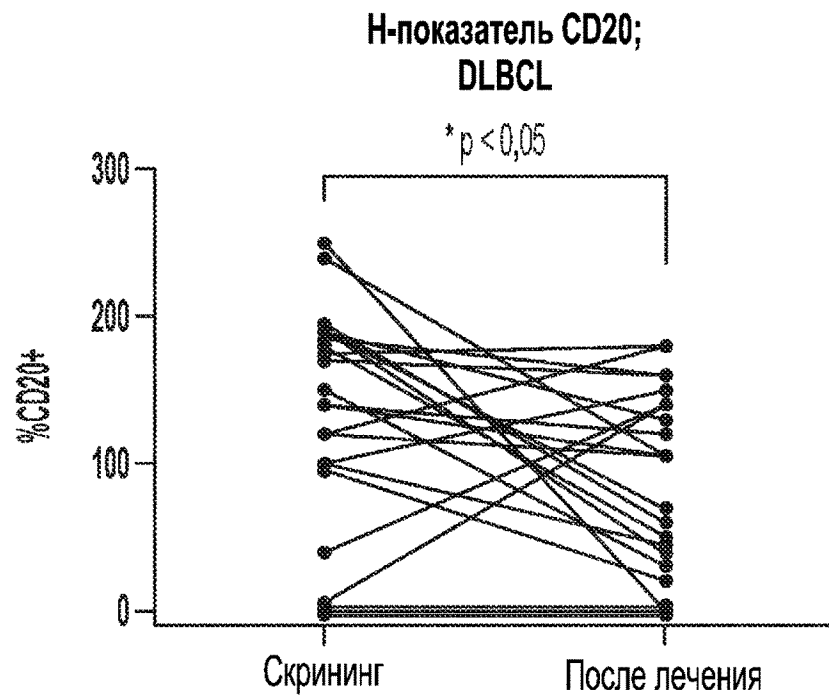
% положительных результатов на CD20 до/после лечения



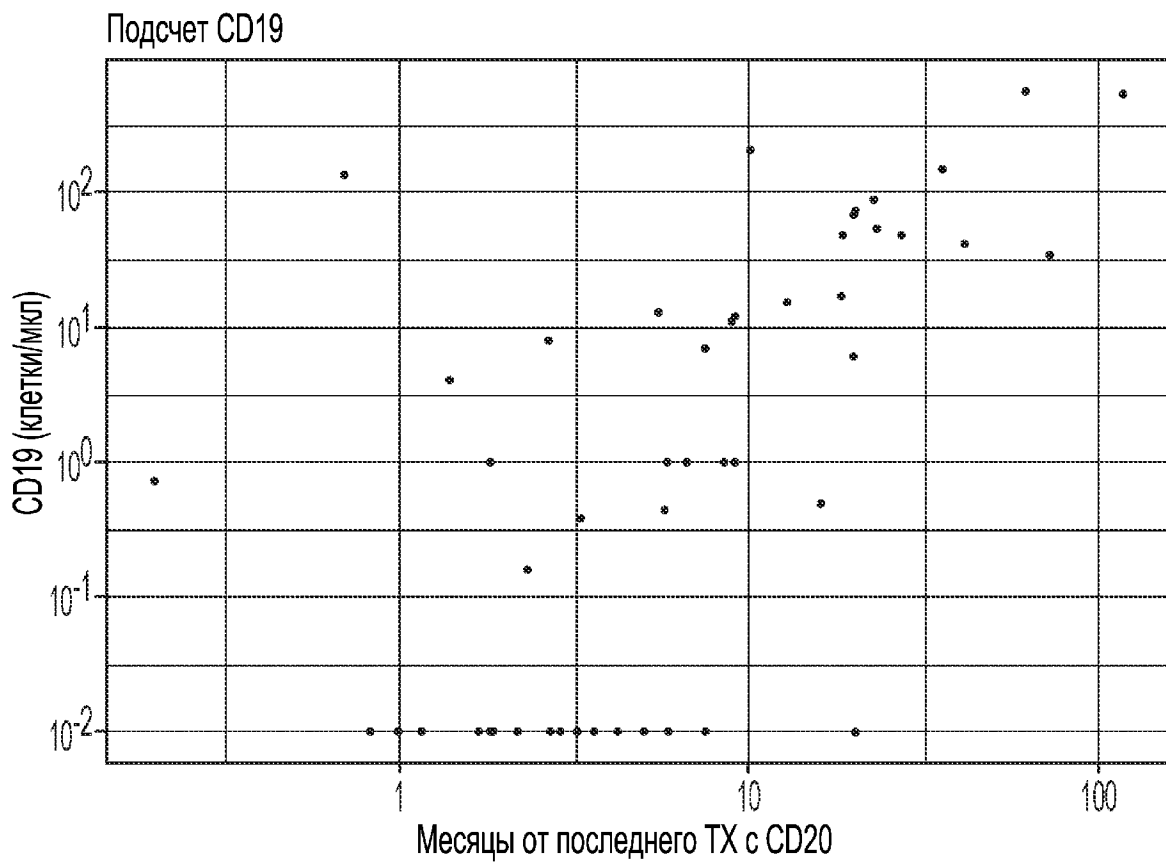
ФИГ. 14В



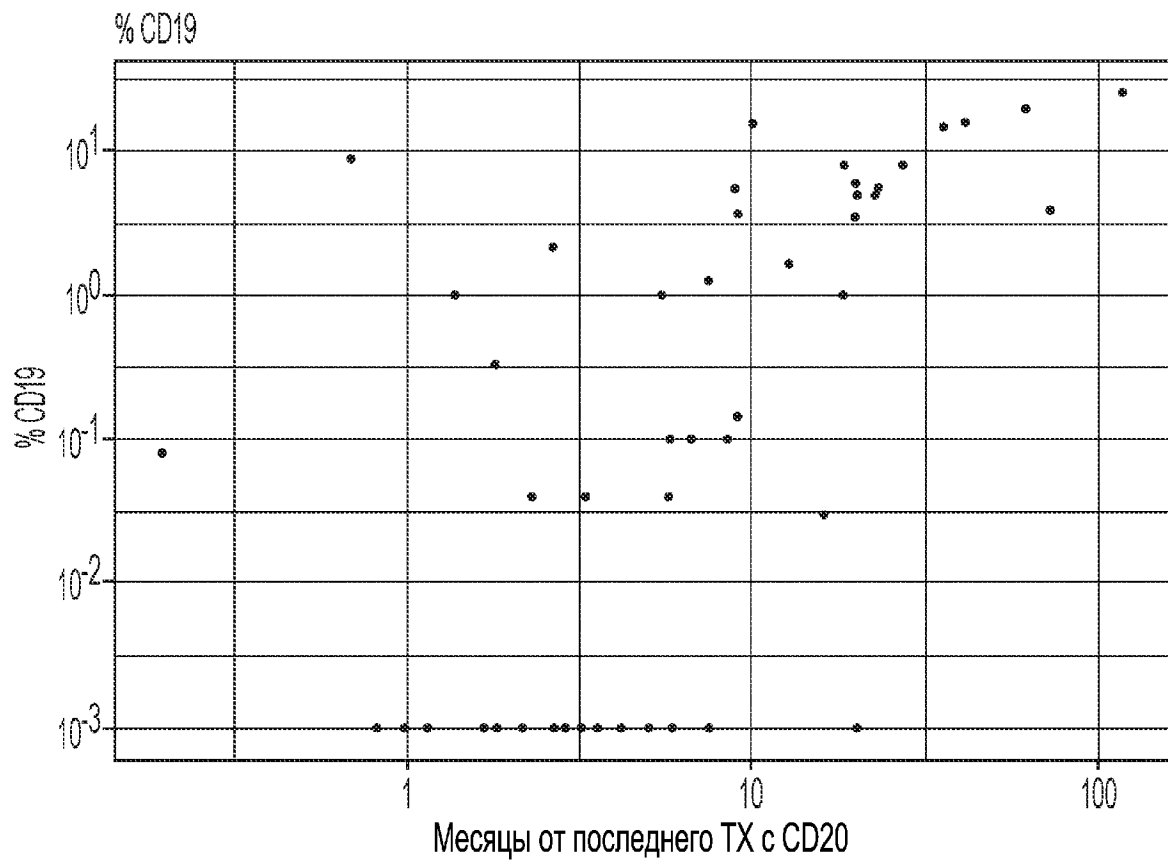
ФИГ. 15А



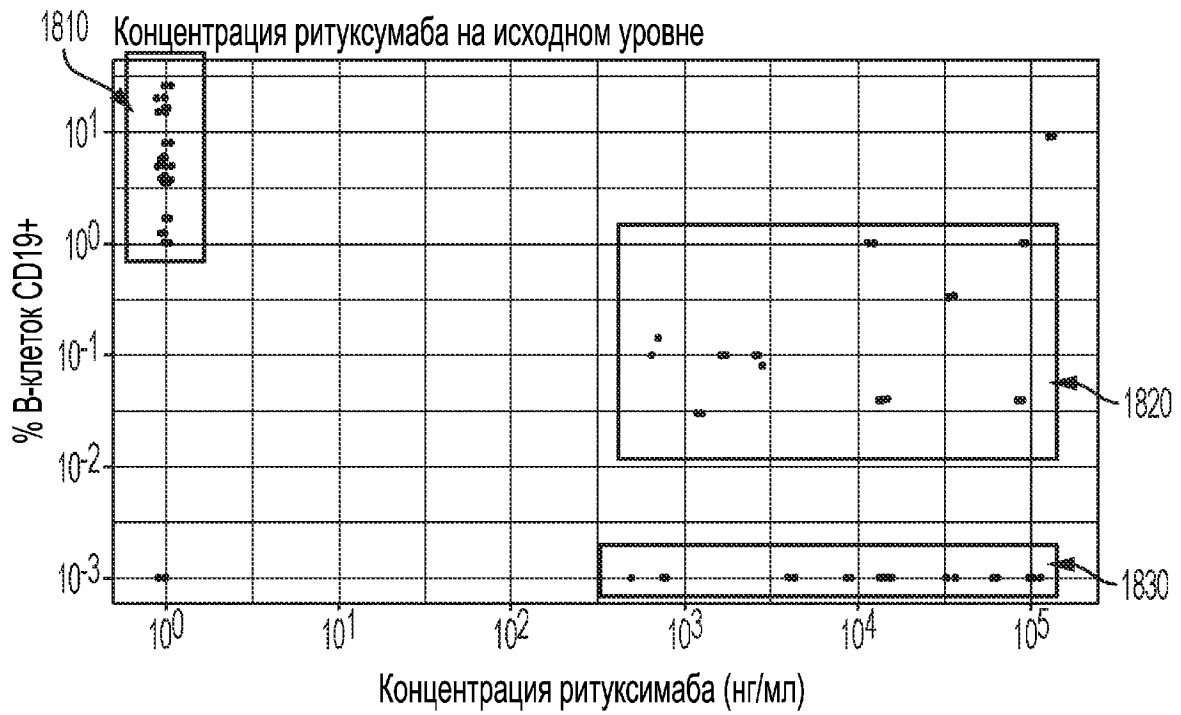
ФИГ. 15В



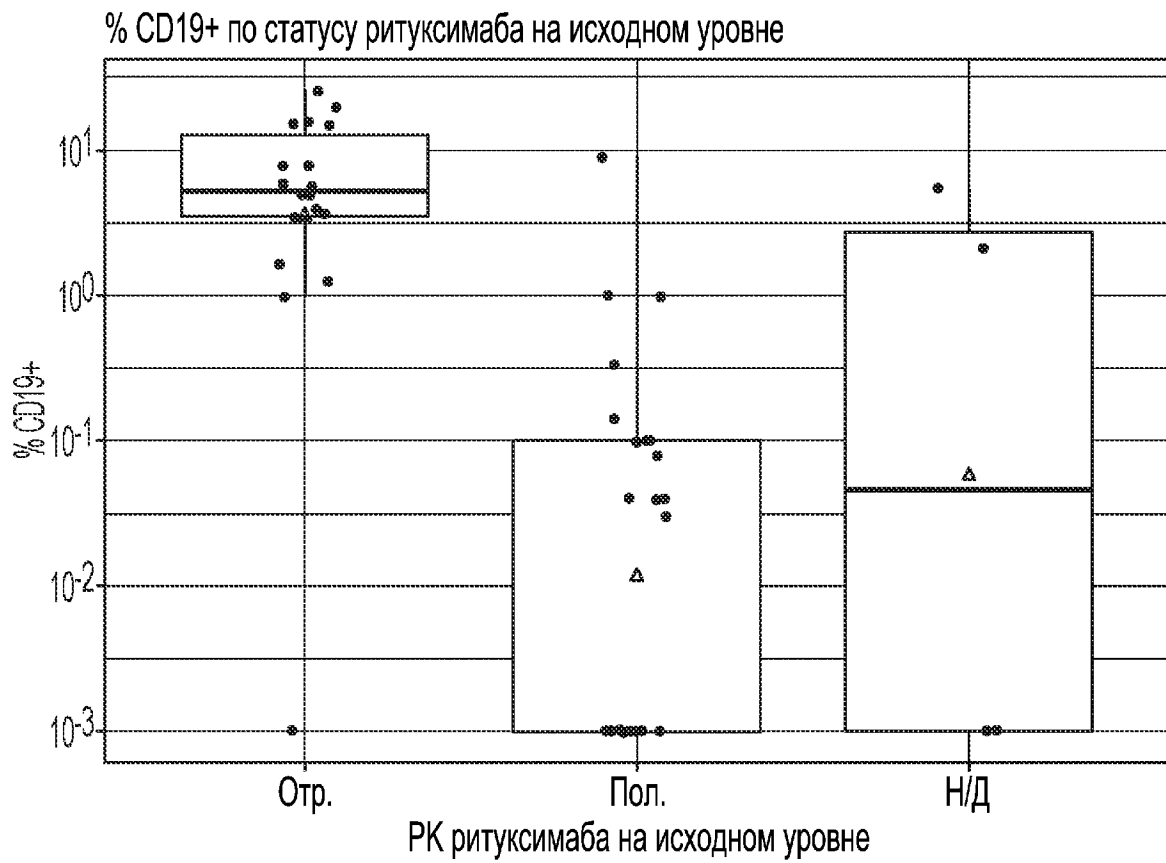
ФИГ. 16



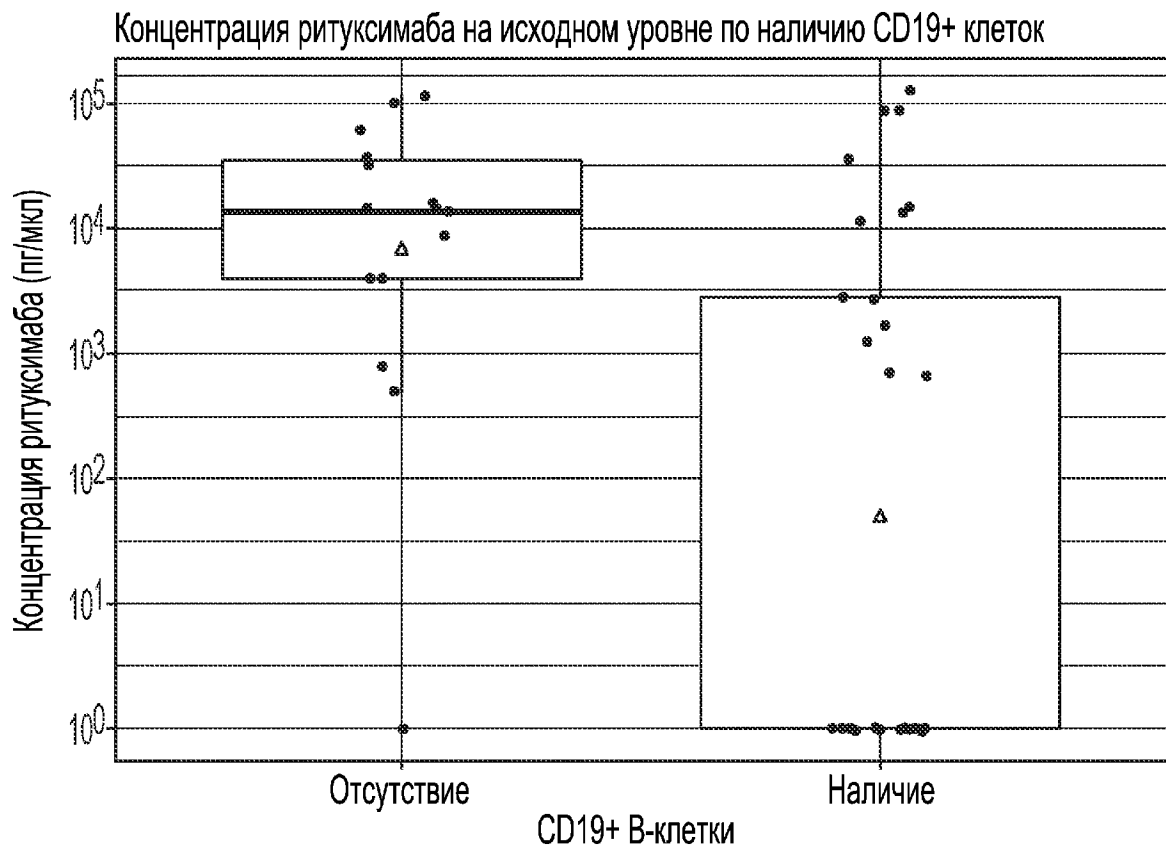
ФИГ. 17



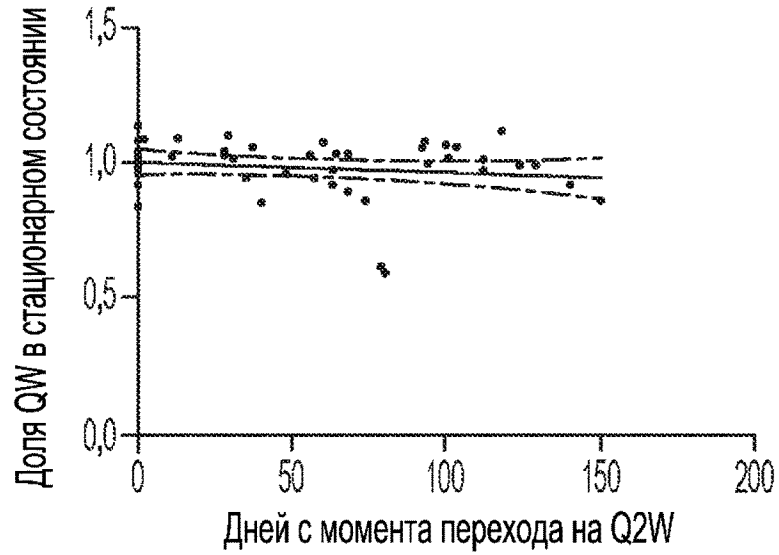
ФИГ. 18



ФИГ. 19



ФИГ. 20

ФИГ. 21АRO периферической
крови**ФИГ. 21В**RO костного
мозга