

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.05.23

(21) Номер заявки 201992346

(22) Дата подачи заявки 2018.03.30

(51) Int. Cl. A61K 45/00 (2006.01) **A61K 31/573** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

ЗАМЕНА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИЕЙ

- (31) 62/480,414; 62/613,697; 62/624,454
- (32) 2017.04.01; 2018.01.04; 2018.01.31
- (33) US
- (43) 2020.03.18
- (86) PCT/US2018/025517
- (87)WO 2018/183927 2018.10.04
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец: АВМ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ЛЛС
- **(72)** Изобретатель: Деишер Тереза Энн (US)
- (74) Представитель: Нилова М.И. (RU)

(56) HINRICHS ET AL.: "Glucocorticoids do not inhibit antitumor activity of activated CD8+ T cells", NIH Public Access Author Manuscript 2005, XP002782459, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC1484506/

pdf/nihms10875.xml.fixed.pdf [retrieved 2018-06-26], Materials and Methods. Discussion Published in final edited form as: J Immunother. 2005; 28(6): 517-524.

WO-A1-2016191756

DUDLEY M. E. ET AL.: "A PHASE I STUDY OF NONMYELOABLATIVE CHEMOTHERAPY AND ADOPTIVE TRANSFER OF AUTOLOGOUS TUMOR ANTIGEN-SPECIFIC T LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 25, no. 3, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 243-251, XP002977243, LIPPINCOTT WILLIAMS ISSN: 1524-9557, DOI: WILKINS, US, 10.1097/00002371-200205000-00007, Materials and Methods

ET AL.: "Cyclophosphamide BRACCI enhances the antitumor efficacy of adoptively transferred immune cells through the induction of cytokine expression, B-cell and T-cell homeostatic proliferation, and specific tumor infiltration", CLIN CANCER RESEARCH, vol. 113, no. 2, 15 January 2007 (2007-01-15), pages 644-653, XP002782460, Discussion; figure 1

В изобретении представлены новые терапевтические композиции и способы, которые сохраняют клеточную иммунотерапию в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени, не прибегая к применению цитотоксического предварительного кондиционирования. Более конкретно, композиции и способы, описанные в данном документе, лимфодеплетируют и уменьшают или удаляют участки во вторичных лимфоидных органах, где клеточная иммунотерапия связывается и секвестрируется, без применения цитотоксического предварительного кондиционирования.

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет по предварительной заявки США № 62/480414, поданной 1 апреля 2017 г., предварительной заявки США № 62/613697, поданной 4 января 2018 г., и предварительной заявки США № 62/624454, поданной 31 января 2018 г., каждая из которых включена в данный документ посредством отсылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Область техники, к которой относится изобретение, касается композиций и способов, включая новые режимы дозирования, которые усиливают кратковременное и длительное уничтожение опухолей и патогенов посредством клеточной иммунотерапии, сохраняя клеточную иммунотерапию в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени, не прибегая к применению цитотоксического предварительного кондиционирования. Область техники, к которой относится изобретение, дополнительно усиливает долгосрочное приживление клеточной иммунотерапии.

Предшествующий уровень изобретения

Клеточная иммунотерапия должна оставаться в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени, чтобы эффективно находить и участвовать в уничтожении раковых или аутоиммунно активированных клеток или инфекционных агентов. К сожалению, клеточная иммунотерапия быстро, обычно в течение одного часа после инъекции, исчезает из кровотока или места инъекции, если не была проведено предварительное кондиционирование цитотоксической химиотерапией или лучевой терапией (Muranski Nat Clin Pract Oncol. 2006 December; 3(12): 668-681.; Kalos M et al. Sci Transl Med. Aug 10;3(95) (2011); Rosenberg et al., Clin. Cancer. Res. (2011)). Преобладающая мысль заключалась в том, что предварительное кондиционирование повышает эффективность адоптивного переноса клеток или терапии (АСТ) путем устранения Тгед и конкурирующих элементов иммунной системы, называемых "цитокиновыми стоками", которые будут использовать цитокины, необходимые для оптимальной активации ACT (Muranski Nat Clin Pract Oncol. 2006 December; 3(12): 668-681 стр. 2 абзац 3, стр. 4 абзац 4; US 9,855,298 В2 Jan/2018, внизу страницы 29, "Подробное описание изобретения", первый абзац). Несколько исследователей отметили, что клеточная иммунотерапия быстро связывается и накапливается в легких, печени, селезенке и вторичных лимфоидных органах (Kershaw MH et al. Clin Cancer Res. Oct 15;12(20 Pt 1):6106-15 (2006)); (Ritchie DS et al. Mol Ther. Nov;21(11):2122-9 (2013); (Cheadle J Immunol April 15, 2014, 192 (8) 3654-3665). Kershaw пришел к выводу, что сигнал клеточной иммунотерапии в легких и селезенке был вызван тем, что клетки были адгезивными и неселективно захваченными (стр. 6114, абзац 3), в то время как Cheadle пришел к выводу, что накопление в селезенке, наблюдаемое у мышей, было хронической токсичностью, проявляющейся как формирование гранулемы (стр. 3654, реферат).

Из-за токсичности, связанной с химиотерапией или облучением, и вклада химиотерапии в нейроэдему и синдром высвобождения цитокинов после АСТ, существует необходимость в разработке более безопасных и менее цитотоксических методов для предварительной подготовки пациентов, чтобы позволить клеточным иммунотерапиям оставаться в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени.

Хотя химиотерапия и лучевая терапия часто использовались для предварительного кондиционирования пациентов до АСТ, большинство ведущих специалистов в этой области утверждают, что стероиды или другие иммуносупрессорные препараты специально исключаются, по меньшей мере, за 3 дня до введения NK (Klingemann H, Transfusion. 2013 Feb;53(2):412-8 стр. 3, Дизайн исследования, абзац 3), и в клинических исследованиях адоптивной клеточной терапии использование стероидов обычно является критерием исключения при регистрации пациентов. Например, см. критерий исключения № 2 клинического испытания ACTIVATE, который конкретно исключает системную стероидную или другую иммуносупрессорную терапию в пределах 7 дней от АСТ, которая в этом клиническом исследовании представляет собой аутологичные лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, которые были размножены в культуре (идентификатор клинического испытания: NCT03158935 - актуальный онлайн-адрес: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158935). Также см. US9855298 1/2018 (Bot et al), в котором в примере 3 критерии исключения р, столбец 54, специально исключают пациентов из обработки АСТ, если у них есть текущая или ожидаемая потребность в системной терапии кортикостероидами. Это демонстрирует, что в данной области считалось, что кортикостероиды были вредными до АСТ и не предполагали предварительного кондиционирования глюкокортикоидами непосредственно перед АСТ, как описано в настоящей патентной заявке. Несмотря на то, что US2013/0287748 A1 10/2013 (June et al) в абзаце 0227 раскрывают "В других воплощениях Т-клетки по изобретению [заявленном в US2013/0287748 A1] можно использовать в комбинации с химиотерапией, облучением, иммуносупрессантами, такими как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолат и FK506, антитела или другие иммуноаблативные агенты, такие как САМ РАТН, анти-CD3- антитела или другие виды антительной терапии, цитоксин, флударибин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, FR901228, цитокины и облучение. Эти лекарственные средства ингибируют либо кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин (циклоспорин и FK506), либо ингибируют киназу р70S6, которая важна для передачи сигналов, индуцированных фактором роста (рапамицин) (Liu et al., Cell 66:807-815, 1991; Henderson et al., Immun. 73:316-321, 1991; Bierer et al., Curr. Opin. Immun. 5: 763-773, 1993), June не объясняет, относится ли применение перечисленных агентов "в сочетании" с раскрытой Т-клеточной терапией к предшествующему, одновременному или последующему применению, например, для устранения симптомов. Предварительное кондиционирование не предлагается.

June упоминает Liu, который использовал циклоспорин, FK506 и рапамицин в концентрациях 300 нM, и Henderson, который использовал концентрации около 100 нM, что соответствует низким дозам in vivo, ниже $0.05 \, \text{мг/кг}$.

Предыдущие исследования применения стероидов для предварительного кондиционирования пациента до АСТ показали, что этот подход неэффективен. Hinrichs (J Immunother. 2005 Nov-Dec; 28 (6): 517-24.) оценивал дексаметазон как обработку для предварительного кондиционирования перед АСТ. При сравнении с тотальным облучением всего организма (ТВІ), Hinrichs продемонстрировал, что HED 0,8 мг/кг, вводимый в день -6, день -4 и день -2, лимфодеплецирует эквивалентно 5 Gy TBI. Hinrichs демонстрирует, что предварительная обработка системным внутрибрюшинным дексаметазоном в дозе 10 мг/кг (0,81 мг/кг НЕД) в дни -6, -4 и -2 до АСТ вызывала эквивалентную лимфодеплецию по сравнению с облучением, но эта предварительная обработка не усиливала уничтожение опухоли посредством АСТ. Напротив, Hinrichs раскрывает, что предварительная обработка радиацией действительно усиливает уничтожение опухоли АСТ. В статье Hinrichs сообщалось, что дексаметазон вызывал лимфодеплецию, о чем свидетельствует снижение насыщенности селезенки клетками на 99%. Однако, хотя Hinrichs сообщил о 99% лимфодеплеции, усиление уничтожения опухоли АСТ не наблюдалось. Hinrichs, напротив, заметил, что радиация действительно способствует уничтожению опухоли АСТ. Эксперименты по повторению лимфодеплеции, описанные Hinrichs, показывают, что дозы по Hinrichs внутрибрющинного дексаметазона по 10 мг/кг (НЕД 0,81 мг/кг) в день -6, день -4 и день -2 не эффективно лимфодеплетируют лимфоциты периферической крови. При дозировании по Hinrichs только В-лимфоциты в периферической крови были значительно лимфодеплецированы, от 10680 (контроль с носителем) до 3733 живых событий, измеренных проточной цитометрией CD3-CD19+ клеток, что составляет снижение на 65%. Напротив, количество CD3+ Т-лимфоцитов снизилось с 3370 до 2441 живых событий, что составляет только незначительное снижение на 33%. Количество СD3+ CD4+ Т-лимфоцитов снизилось с 1779 до 902 живых событий, что составляет только незначительное снижение на 50%. Количество CD3+ CD8 Т-лимфоцитов снизилось с 1318 до 1277 живых событий, что составляет только незначительное снижение на 3%. Количество CD3+CD4+CD25+FoxP3+ Treg снизилось с 198 до 70 живых событий, что составляет только незначительное снижение на 65%. Количество клеток-естественных киллеров (NK) снизилось с 1153 до 958 живых событий, что составляет только незначительное снижение на 17%.

В некоторых исследованиях пациентов предварительно кондиционировали химиотерапевтическим средством, которое вводили в комбинации с дексаметазоном. Например, Shi et al. (Br J Haematol. 2008 Dec;143(5):641-53.) предварительно кондиционировали рецидивирующую множественную миелому флударабином (FLU, 25 мг/ м^2 со дня -5 по день -2), и дексаметазоном (DEX, 40 мг/сут со дня -5 по день -2). Эта доза дексаметазона соответствует от около 1,14 до 1,6 мг/кг в течение 72 ч до введения АСТ. Лимфодеплеция была полной, как показано на фиг. в 5 Shi et al., со снижением абсолютного WBC с 10,9е9/л до 0,7е9/л, что составляет уменьшение на 94%. Shi et al не предлагали использовать более высокие дозы дексаметазона. Cell Therapy Catapult предварительно кондиционировала пациентов с помощью флударабина х 5 дней 30 мг/м² внутривенно (в.в.) и метилпреднизолона х 1 день 500 мг (в.в.) для их исследования фазы I/II генно-модифицированной терапии WT1 TCR у пациентов с MDS и AML (https: //clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02550535). Эта доза метилпреднизолона соответствует дозе дексаметазона 100 мг, что составляет от около 1,4 до 2 мг/кг. Кроме того, в публикации Shi и исследовании Cell Therapy Catapult было проведено предварительное кондиционирование повторяющимися дозами химиотерапии. Кроме того, метилпреднизон увеличивает количество Treg, что является нежелательным ответом у онкологических больных, поскольку Treg ограничивают уничтожение опухоли Т-клетками (Braitch Acta Neurol Scand. 2009 Apr; 119(4): 239-245; Mathian PLoS One. 2015; 10(12): 0143689).

Из-за токсичности, связанной с химиотерапией или облучением, и вклада цитотоксического предварительного кондиционирования в синдром нейроэдемы и высвобождения цитокинов после АСТ, необходимо разработать более безопасные и менее цитотоксичные способы для предварительного кондиционирования пациентов, чтобы позволить клеточной иммунотерапии оставаться в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения показали, что накопление клеточной иммунотерапии в селезенке является специфическим событием связывания, в отличие от предыдущего мнения, обсуждавшегося выше, согласно которому накопление в селезенке происходило из-за неселективной секвестрации. Авторы настоящего изобретения полагают, что известные способы, основанные на химиотерапии и радиационной терапии, неселективно разрушают насыщенность селезенки клетками, сохраняя введенные клеточные иммунотерапии в кровотоке или в участке инъекции в течение продолжительных периодов времени и улучшая исход для пациента.

Настоящая патентная заявка показывает, что нехимиотерапевтические агенты, такие как глюкокортикоиды и другие нетоксичные лимфодеплетирующие агенты (англ. non-toxic lymphodepleting agents,

NTLA), могут быть использованы для того, чтобы сделать клеточную иммунотерапию более эффективной без необходимости проведения химиотерапии (или, по меньшей мере, может уменьшить потребность в химиотерапии) до одного дня химиотерапевтической обработки). Например, настоящая заявка показывает, что острые дозы дексаметазона, обычно от около 300 до около 840 мг, могут быть очень эффективными. В частности, настоящее изобретение раскрывает пользу для онкологических больных предварительной обработки пациента стероидом, таким как дексаметазон, незадолго до введения клеточной иммунотерапии.

Таким образом, настоящее изобретение удовлетворяет потребность заменить предварительное кондиционирование химиотерапией и радиотерапией путем предоставления способов и композиций для ингибирования связывания клеточной иммунотерапии с лимфоидной тканью, включающих введение клеточной иммунотерапии индивидууму в сочетании с терапевтическим агентом или агентами, которые ингибируют связывание клеточных иммунотерапий лимфоидной тканью, в частности, герминативными центрами и краевыми зонами в лимфатических узлах и герминативными центрами и краевыми зонами в селезенке. Терапевтический агент или агенты также лимфодеплецируют лимфоциты периферической крови посредством биологического, а не цитотоксического механизма. Термин "в сочетании с" может означать до и/или вместе и/или после клеточной иммунотерапии.

Соответственно, в первом аспекте данное изобретение относится к способу усиления адоптивной клеточной терапии (ACT) у пациента путем введения пациенту нетоксичного лимфодеплетирующего агента (NTLA) в дозе, которая эффективна для того, чтобы вызвать существенную лимфодеплецию и/или вызвать абляцию герминативных центров вторичных лимфоидных органов, где способ не включает проведение лучевой терапии или введение химиотерапевтического агента в течение более 1 дня в течение около 2 недель, предшествующих началу АСТ.

Во втором аспекте данное изобретение предоставляет NTLA для применения в способе усиления адоптивной клеточной терапии (ACT) у пациента, причем способ включает введение пациенту дозы NTLA, которая эффективна для того, чтобы вызвать существенную лимфодеплецию и/или вызвать удаление герминативных центров вторичных лимфоидных органов, где способ не включает введение химиотерапевтического агента в течение 1 дня или более.

В третьем аспекте данное изобретение обеспечивает способ проведения адоптивной клеточной терапии (АСТ) у пациента, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает выполнение способа усиления АСТ путем предварительной обработки пациента в соответствии с изобретением; и затем выполнение АСТ путем введения терапевтических клеток пациенту. В некоторых воплощениях NTLA представляет собой стероид. Стероид может быть глюкокортикоидом. В некоторых воплощениях стероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, основания дексаметазона, преднизона, метилпреднизона и аналогов дексаметазона. В других воплощениях NTLA выбран из группы, состоящей из такролимуса и циклоспорина.

В некоторых воплощениях доза NTLA приводит по меньшей мере к 60% CD3+ лимфодеплеции. Предпочтительно доза приводит по меньшей мере к 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% лимфодеплеции. В предпочтительных воплощениях АСТ включает введение либо клетки, используемой для усиления иммунной системы при лечении заболевания у указанного пациента, либо клетки, полученной из иммунной линии, которая непосредственно лечит указанное заболевание.

В воплощениях, в которых NTLA представляет собой дексаметазон, дексаметазон можно вводить в дозе, по меньшей мере, около 3 мг/кг, по меньшей мере около 4 мг/кг, по меньшей мере около 5 мг/кг, по меньшей мере около 6 мг/кг, по меньшей мере около 7 мг/кг, по меньшей мере около 8 мг/кг, по меньшей мере около 9 мг/кг, по меньшей мере около 10 мг/кг, по меньшей мере около 11 мг/кг, по меньшей мере около 12 мг/кг, по меньшей мере около 13 мг/кг, по меньшей мере около 14 мг/кг, по меньшей мере около 15 мг/кг, по меньшей мере около 16 мг/кг, по меньшей мере около 17 мг/кг, по меньшей мере около 18 мг/кг, по меньшей мере около 20 мг/кг, по меньшей мере около 21 мг/кг, по меньшей мере около 22 мг/кг, по меньшей мере около 24 мг/кг, по меньшей мере около 25 мг/кг, по меньшей мере около 26 мг/кг. Доза NTLA дексаметазона может быть выбрана из диапазона, ограниченного значениями дозировки дексаметазона, как описано в данном документе, например, в настоящем абзаце. Например, NTLA дексаметазон может быть выражен как вводимый в дозе, выбранной в диапазоне от около 9 до около 12 мг/кг. В некоторых воплощениях дексаметазон можно вводить в дозе до около 26 мг/кг.

Предпочтительно NTLA вводят до начала ACT. NTLA можно вводить не менее чем за 12 ч до начала ACT. NTLA можно вводить в один или несколько моментов времени от около 72 до около 12 ч до начала ACT.

В четвертом аспекте данное изобретение обеспечивает способ улучшения связывания и накопления клеточной иммунотерапии в участках связывания во вторичных лимфоидных органах, включающий: идентификацию пациента, страдающего от рака; введение указанному пациенту клеточной иммунотерапии, включающей либо клетку, используемую для усиления иммунной системы при лечении указанного рака, либо клетку, полученную из иммунной линии, которая непосредственно лечит указанный рак; и введение нетоксичного лимфодеплетирующего агента (NTLA), который лимфодеплирует и удаляет уча-

стки связывания во вторичных лимфоидных органах, где указанная клеточная иммунотерапия связывается и накапливается, и выбирается из группы, состоящей из такролимуса, доставляемого в виде инъекции или пероральной дозы 0,48 мг/кг до 10 мг/кг в течение около 1-4 недель, циклоспорина, который вводится в количестве около 15-100 мг/кг/сутки или около 7,5-50 мг/кг/два раза в сутки в течение около 7-28 дней, основания дексаметазона или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида, от около 3 до 26 мг/кг для одной острой дозы от около 12 до 72 ч, и ингибитора TNF, который вводится в течение от около 3 до около 4 недель; где введение NTLA происходит до введения указанной клеточной иммунотерапии, например, для улучшения связывания и накопления указанной клеточной иммунотерапии в участ-ках связывания во вторичных лимфоидных органах.

В предпочтительных воплощениях аспектов, описанных в данном документе, пациент является человеком. NTLA можно вводить не менее чем за 12 ч до начала АСТ. В некоторых воплощениях NTLA вводили в течение около 72 ч до начала АСТ. В некоторых воплощениях АСТ включает введение противоопухолевых Т-клеток и/или противоопухолевых NK-клеток пациенту. В предпочтительных воплощениях клетки, вводимые для АСТ, включают Т-клетки. АСТ может быть адоптивной Т-клеточной терапией. Предпочтительно, способ не включает проведение лучевой терапии или введение химиотерапевтического агента в течение более 1 дня в пределах около 2 недель, предшествующих началу АСТ. В некоторых воплощениях пациенту не проводят лучевую терапию или не вводят химиотерапевтические агенты. В некоторых воплощениях NTLA индуцирует повышение уровня одного или нескольких цитокинов в плазме у пациента, выбранных из группы, состоящей из IL-2, IL-7, IL-12 и IL-15, до уровней предпочтительно 20 пг/мл или больше. NTLA может не влиять на уровни IL-6.

Усиление АСТ может включать усиление уничтожения рака у онкологического больного или уменьшение количества клеток, вызывающих аутоиммунные заболевания, у пациента с аутоиммунным нарушением или снижение нагрузки инфекционного агента у пациента с инфекционным заболеванием.

Предпочтительно NTLA вводят до начала ACT. Например, NTLA можно вводить, по меньшей мере, за 12 ч до начала ACT или через другой интервал до ACT, как описано в данном документе. В некоторых воплощениях NTLA вводят в один или несколько моментов времени от около 12 до около 72 ч до начала ACT.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения способ по любому из предыдущих пунктов, в котором АСТ представляет собой адоптивную Т-клеточную терапию, например, основанную на переливании CAR Т-клеток. В некоторых воплощениях пациент является онкологическим больным, и АСТ включает введение противоопухолевых Т-клеток и/или противоопухолевых NK-клеток.

АСТ может основываться на аутологичных клетках (т.е. клетках, которые были собраны у пациента, перед необязательной модификацией или стимуляцией перед переносом/повторным введением) или гетерологичных (т.е. клетках или клеточных линиях, происходящих из другого донора).

В некоторых воплощениях данного изобретения химиотерапевтические агенты не вводятся пациенту.

Нетоксичный лимфодеплетирующий терапевтический агент, представляет собой средство, которое вызывает лимфодеплецию и ингибирует герминативные центры в селезенке, не убивая другие быстро делящиеся клетки, такие как волосковые клетки, клетки слизистой оболочки, кишечные клетки, и которое не вызывает сепсис, дисфункцию органов, капиллярную утечку, миокардит, летальный воспалительный синдром, фатальные инфузионные реакции или последующие новые раковые заболевания.

Нетоксичный лимфодеплетирующий терапевтический агент можно вводить без цитотоксического предварительного кондиционирования или в сочетании с цитотоксическим предварительным кондиционированием. "В сочетании с" означает введение до и/или вместе с и/или после цитотоксической лимфодеплетирующей химиотерапии, предпочтительно только с однодневным введением цитотоксической химиотерапии. Добавление нетоксичной лимфодеплетирующей терапии может уменьшить общую дозу или необходимую продолжительность цитотоксической лимфодептирующей химиотерапии для снижения побочных эффектов и токсичности для пациента. Нетоксичный лимфодеплетирующий терапевтический агент также можно вводить в сочетании с другими цитотоксическими препаратами для предварительного кондиционирования, которые включают ритуксимаб и подобные молекулы, которые связывают лимфоциты и индуцируют антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и комплементопосредованную цитотоксичность (СМС) в сочетании с темодаром, в комбинации с интерлейкинами или агонистами толл-подобных рецепторов, которые могут активировать эндогенные цитотоксичные пути, в комбинации с радиоактивно меченными антителами, которые запускают разрушение иммунных клеток (иммунотоксины), такими как антитела к CD45, например, Iomab-B, или в сочетании с тотальным облучением всего организма (ТВІ).

Краткое описание фигур

Фиг. 1: острая высокая доза Dex устраняет ниши связывания АСТ в селезенке мыши и вторичных лимфоидных органах. Черно-белые иммунофлуоресцентные изображения свежих толстых срезов селезенки, окрашенных FITC-PNA, для количественного определения герминативных центров в мышах, получавших IP контроль плацебо, и от мышей, которым IP вводили НЕD по 9,3 мг/кг основания дексаметазона за 96 ч до забора селезенки. График демонстрирует столбцовые диаграммы среднего количества

зародышевых клеток на область селезенки плюс стандартная погрешность средней величины (SEM).

Фиг. 2: острые высокие дозы Dex в зависимости от дозы устраняют ниши связывания ACT в селезенке мыши. Приведена график столбцовых диаграмм средней интенсивности окрашивания герминативного центра, измеренной с использованием иммунофлуоресцентного окрашивания свежих толстых срезов селезенки, окрашенных FITC-PNA. Интенсивность иммунофлуоресценции рассчитывали с использованием порогового анализа и анализа изображений MetaMorph. Столбцы представляют собой средние значения плюс SEM. Мышам вводили плацебо, 3 мг/кг основания дексаметазона HED, 6 мг/кг основания дексаметазона HED, 9 мг/кг основания дексаметазона HED или 12 мг/кг основания дексаметазона HED за 48 ч до забора селезенки.

Фиг. 3: острая высокая доза Dex устраняет ниши связывания АСТ в селезенке крысы (MZ: краевая зона). График столбцовых диаграмм ширины краевых зон, измеренной на 5 микронных срезах селезенки у крыс, которым вводили внутривенно или перорально плацебо, 20 мг/кг (HED 3,23 мг/кг), 40 мг/кг (HED 6,45) или 80 мг/кг (HED 12,9 мг/кг) основания дексаметазона за 48 ч до забора селезенки.

Фиг. 4: острая высокая доза Dex устраняет ниши связывания АСТ в селезенке крысы. Приведен график столбцовых диаграмм площади на селезенку, которая представляет собой окрашивание по BCL-6 5-микронных фиксированных срезов селезенки в качестве показателя числа герминативных центров, приведенного как среднее значение для среза. Крысам внутривенно или перорально вводили плацебо, 20 мг/кг (HED 3,23 мг/кг), 40 мг/кг (HED 6,45) или 80 мг/кг (HED 12,9 мг/кг) на основания дексаметазона за 48 ч до забора селезенки.

Фиг. 5: острая высокая доза Dex уменьшает количество лимфоцитов крысы. Представлены графики индивидуальных абсолютных количеств лимфоцитов и средних значений, измеренных с помощью полного химического анализа крови, через 48 ч после введения крысам внутривенно или перорально плацебо, 20 мг/кг (HED 3,23 мг/кг), 40 мг/кг (HED 6,45) или 80 мг/кг (HED 12,9 мг/кг) основания дексаметазона.

Фиг. 6: острая высокая доза Dex не уменьшает количество нейтрофилов у крыс. Представлены графики количеств и средних значений индивидуальных абсолютных нейтрофилов, измеренные по полному химическому составу крови, через 48 ч после введения крысам внутривенно или перорально плацебо, 20 мг/кг (HED 3,23 мг/кг), 40 мг/кг (HED 6,45) или 80 мг/кг (HED 12,9 мг/кг) основания дексаметазона. Данные на фиг. 3, 4, 5 и 6 получены на одних и тех же крысах.

Фиг. 7: острая высокая доза Dex уменьшает количество CD3 и CD4-положительных лимфоцитов у мыши (дозы дексаметазона (AVM0703) показаны как HED). Графики отдельных CD3+ и CD4+ лимфоцитов и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в качестве относительных показателей и нормализованные к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мышей PO обработали плацебо, HED 3 мг/кг, HED 6 мг/кг, HED 9 мг/кг или HED 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 8: острая высокая доза Dex уменьшает количество CD8-положительных лимфоцитов и Treg у мыши (дозы дексаметазона (AVM0703) показаны как HED). Представлены графики отдельных CD8+ и Treg-лимфоцитов и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в качестве относительных показателей и нормализованные к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мышей PO обработали плацебо, HED 3 мг/кг, HED 6 мг/кг, HED 9 мг/кг или HED 12 мг/кг основания дексаметазона. Лимфоциты Treg были идентифицированы как CD3+CD4+CD25+FoxP3+.

Фиг. 9: острая высокая доза Dex уменьшает количество мышиных NK-клеток и В-лимфоцитов (дозы дексаметазона (AVM0703) показаны как HED). Графики индивидуальных клеток-естественных киллеров (NK) и В-лимфоцитов и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в виде относительных показателей и нормализованные к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови, через 48 ч после того, как мыши получали плацебо, 3 мг/кг HED, 6 мг HED/кг, HED 9 мг/кг или HED 12 мг/кг основания дексаметазона. NK-клетки были идентифицированы как CD3-CD49b+. В-лимфоциты были идентифицированы как CD3-B220+.

Фиг. 10: острые высокие дозы Dex уменьшают абсолютное количество лимфоцитов мыши, при этом щадяще действуя на нейтрофилы (дозы дексаметазона (AVM0703) показаны как HED). Графики индивидуальных абсолютных нейтрофилов и общих лимфоцитов, а также средние значения, измеренные по полному химическому составу крови, через 48 ч после того, как мыши получали плацебо, HED 3 мг/кг, HED 6 мг/кг, HED 9 мг/кг или HED 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 11: острые высокие дозы Dex запасных эритроцитов и тромбоцитов мыши (дозы дексаметазона (AVM0703) показаны как HED). Графики индивидуальных абсолютных значений эритроцитов и тромбоцитов и средние значения, измеренные по полному химическому составу крови, через 48 ч после того, как мышам вводили плацебо, 3 мг/кг HED, 6 мг/кг HED, 9 мг/кг HED или 12 мг/кг HED основания дексаметазона. Данные на фиг. 8, фиг. 9, фиг. 10, фиг. 11 получены от одних и тех же когорт мышей.

Фиг. 12: у пятидесяти процентов (2 из 4) пациентов-людей, получавших 3 мг/кг основания дексаметазона, происходило истощение CD3, CD4 и CD8-положительных лимфоцитов. Индивидуальные до и после обработки, через 48 ч после перорального введения 3 мг/кг основания дексаметазона четырем па-

циентам, значения и линейные графики лимфоцитов CD3+, CD4+ и CD8+, измеренные с помощью проточной цитометрии. Значения до лечения каждого пациента связаны со значениями после лечения соединительной линией. CD4+ клетки также являются CD3+. CD8+ клетки также являются CD3+.

Фиг. 13: у двадцати пяти процентов (1 из 4) пациентов-людей, получавших 3 мг/кг основания дексаметазона, происходила деплеция Treg- и В-лимфоцитов. Линии представляют собой индивидуальные до и после обработки, через 48 ч после перорального введения 3 мг/кг основания дексаметазона четырем пациентам, значения и линейные графики Treg- и В-лимфоцитов, измеренные проточной цитометрией. Значения до лечения каждого пациента связаны со значениями после лечения соединительной линией. Treg идентифицируются как CD3+CD4+CD25+FoxP3+. В-лимфоциты идентифицируются как CD3-CD19+.

Фиг. 14: у семидесяти пяти процентов (3 из 4) людей, которых обрабатывали 3мг/кг основания дексаметазона, происходило деплетирование NK-клеток, в то время как гематопоэтические стволовые клетки сохраняются. Линии представляют собой индивидуальные до и после обработки, через 48 ч после перорального введения 3 мг/кг основания дексаметазона четырем пациентам, значения и линейные графики NK-клеток и гемопоэтических стволовых клеток (HSC), измеренные проточной цитометрией. Значения до обработки каждого пациента связаны со значениями после обработки соединительной линией. NK-клетки идентифицируются как CD3-CD16/56+. HSC идентифицируются как CD34+CD38-.

Фиг. 15: 100% пациентов-людей, получавших 3 мг/кг основания дексаметазона, продемонстрировали повышенные уровни IL-2 и/или IL-15 в сыворотке, но повышение IL-6 не наблюдалось. Столбцовые графики каждого пациента до и после лечения, через 48 ч после перорального введения 3 мг/кг основания дексаметазона четырем пациентам, уровни интерлейкина-2 и интерлейкина-15 в плазме, измеренные с помощью теста ProCartaPlex-9 plx Luminex (фиг. 12, фиг. 13, фиг. 14 и фиг. 15 демонстрируют данные одних и тех же четырех пациентов-людей).

Фиг. 16: Пероральное введение 3 мг/кг основания дексаметазона увеличило число MSC костного мозга через 48 ч. Столбцовые графики данных для исторических данных для 31 контрольного человека не подвергавшегося воздействию, плюс стандартное отклонение и двух пациентов, получавших основание дексаметазона 3 мг/кг за 48 ч до аспирации концентрированного костного мозга из подвздошного гребня с помощью иглы MarrowCellution^{тм}. Костный мозг добавляли непосредственно в среду фибробластов (CFU-F) для анализа колониеобразующих единиц без дополнительных манипуляций через 24 ч после забора и пересылки при контролируемой комнатной температуре. Число колоний CFU-F является мерой количества мезенхимальных стволовых клеток (MSC) в исходном материале. Через 48 ч после перорального введения 3 мг/кг основания дексаметазона показатели MSC костного мозга подвздошной кости около в два раза выше, чем у 31 исторического контроля.

Фиг. 17: Сравнение 12 мг/кг пероральной базовой дозы Dex в день -2 с однократной дозой циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/ m^2) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, и до 2 дней повторения циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 дня флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/ m^2) в дни -5, -4, -3, -2. Фиг. 17 представляет собой график дозирования для мышей с 2-дневным Cy и 4-дневным Flu (светло-серый) по сравнению с 1-дневным Cy плюс 1-дневным Flu основание дексаметазона HED 12 мг/кг в день -2 (темно-серый) или с 12 мг/кг основания дексаметазона HED в день -2 отдельно (черный). Ниже графика дозирования приведены столбцы, показывающие процентное изменение по сравнению с контролями носителя в отношении массы тела, лимфоцитов CD3+, лимфоцитов CD4+, лимфоцитов CD8+, Treg, В-лимфоцитов, NK-клеток, нейтрофилов, абсолютных лимфоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Фиг. 18: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, эквивалентно лимфодеплицируют CD3+ и CD4+ лимфоциты по сравнению с 2 днями повторения циклофосфамида по 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 днями флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2. На фиг. 18 показаны графики отдельных CD3+ и CD4+ лимфоцитов и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в качестве относительных показателей и нормализованные к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP с помощью PBS (Носитель 1) или с помощью повторного введения IP циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 дня IP флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu Cy) или однократной IP-дозы циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703), или пероральным плацебо (Носитель 2), или с перорально 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 19: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м 2) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, эквивалентно лимфодеплетировали CD8+ и Treg лимфоциты по сравнению с 2 днями повторного введения циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 днями введения флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м 2) в дни -5, -4, -3, -2. На фиг. 19 показаны графики отдельных Treg и CD8+ лимфоцитов и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в качестве относительных показателей и нормализованные к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP

с помощью PBS (Носитель 1) или повторным введением IP циклофосфамида 166 мг/кг в дни -5 и -4 и 4 днями IP флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu+Cy) или однократной IP-дозы циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг основания Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703), или пероральным плацебо (Носитель 2), или с помощью перорально 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 20: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, эквивалентно лимфодеплетировала NK-клетки и Влимфоциты по сравнению с 2 днями повторного введения циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 днями введения флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2. Фиг. 20 представляет графики индивидуальных В-лимфоцитов и NK-клеток и средние значения, измеренные с помощью проточной цитометрии в качестве относительных показателей и нормализованных к относительным абсолютным показателям с использованием полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP с помощью PBS (Носитель 1) или с помощью повторного введения IP-циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 дня IP флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu Cy) или с помощью однократной внутрибрюшинной дозы циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг основания Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703) или с помощью перорального плацебо (носитель 2), или с помощью перорально 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 21: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, эквивалентно лимфодеплитировала абсолютные лимфоциты, но сохраняла нейтрофилы, по сравнению с 2 днями повторного введения циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 днями введения флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2. На фиг. 21 показаны графики индивидуальных абсолютных нейтрофилов и абсолютных лимфоцитов, а также средние значения, измеренные с помощью полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP с помощью PBS (Носитель 1) или с повторным введением IP 166 мг/кг циклофосфамида в дни -5 и -4 и 4 днями IP введения 10 мг/кг флударабина (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu Cy) или однократной дозы IP циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500) мг/м²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг основания Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703), или перорально плацебо (Носитель 2), или перорально 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 22: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (500 мг/м²) и флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2, сохранили эритроциты и тромбоциты. На фиг. 22 показаны графики индивидуальных абсолютных тромбоцитов и абсолютных эритроцитов и средние значения, измеренные с помощью полного химического анализа крови через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP с помощью PBS (Носитель 1) или с повторным введением IP циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 днями IP флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu Cy) или однократной дозы IP циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500) мг/м²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг основания Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703), или перорально плацебо (Носитель 2), или перорально 12 мг/кг основания дексаметазона.

Фиг. 23: разовая доза циклофосфамида 166 мг/кг (500 мг/м^2) и флударабина 10 мг/кг в день -5 в сочетании с 12 мг/кг основания Dex в день -2 сохраняла массу тела, мера токсичности по сравнению с 2 днями повторного 166 мг/кг циклофосфамида в день -5 и -4 и 4 днями флударабина 10 мг/кг в дни -5, -4, -3, -2. На фиг. 23 показаны графики различий в индивидуальной массе тела и средних значений, рассчитанных путем вычитания массы тела через 48 ч после того, как мыши были обработаны IP с помощью PBS (Носитель 1) или повторным введением IP циклофосфамида 166 мг/кг в день -5 и -4 и 4 дня IP флударабина 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, -4, -3, -2 (Flu Cy) или однократной IP дозой циклофосфамида 166 мг/кг (HED 500 мг/m²) и IP флударабина 10 мг/кг в день -5, с пероральной дозой 12 мг/кг основания Dex в день -2 (Flu Cy AVM0703), или перорально плацебо (Носитель 2), или перорально 12 мг/кг основания дексаметазона, из массы тела до обработки.

Описание изобретения

Обзор.

В данном документе представлены новые терапевтические композиции и способы, которые сохраняют клеточную иммунотерапию в кровотоке или в участке инъекции в течение длительных периодов времени, не прибегая к использованию цитотоксического предварительного кондиционирования. Более конкретно, композиции и способы, описанные в данном документе, лимфодеплетируют и уменьшают или удаляют участки связывания во вторичных лимфоидных органах, в которых клеточная иммунотерапия связывается и секвестрируется, без применения цитотоксического предварительного кондиционирования.

Цитотоксичные химиотерапевтические прекондиционирующие агенты запускают гибель клеток с помощью механизмов или средств, которые не опосредованы рецепторами. Цитотоксичные химиотерапевтические агенты запускают гибель клеток, нарушая функции, необходимые для клеточного деления, метаболизма или выживания клеток. Из-за этого механизма действия клетки, которые быстро растут (что означает пролиферацию или деление) или являются активными метаболически, будут преимущественно

убиты по сравнению с клетками, которые этого не делают. Статус различных клеток в организме как делящихся или как использующих энергию (т.е. имеющих метаболическую активность для поддержаний функции клетки) определяет дозу химиотерапевтического агента, который вызывает гибель клеток. Специалисту будет понятно, что NTLA, который используется в данном изобретении, не является цитотоксическим химиотерапевтическим средством. Цитотоксичные химиотерапевтические агенты не исключительно относятся к алкилирующим агентам, антиметаболитам, растительным алкалоидам, ингибиторам топоизомеразы, противоопухолевым препаратам и триоксиду мышьяка, кармустину, флударабину, IDA ага-С, миалотангу, GO, мустаргену, циклофосфамиду, гемцитабину, бендамустину, общему облучению организма, цитарабину, этопозиду, мелфалану, пентостатину и облучению.

Примеры алкилирующих агентов не исключительно относятся к цисплатину и карбоплатину, а также к оксалиплатину. Темадор является алкилирующим агентом. ACNU также является алкилирующим агентом. Они нарушают функцию клеток, образуя ковалентные связи с амино, карбоксильной, сульфгидрильной и фосфатной группами в биологически важных молекулах.

Примеры антиметаболитов не исключительно относятся к азатиоприну, меркаптопурину, капецитабину, фторурацилу, которые становятся строительными блоками ДНК. Они предотвращают включение этих веществ в ДНК во время фазы "S" (клеточного цикла), останавливая нормальное развитие и деление. Они также влияют на синтез РНК. Благодаря своей эффективности эти препараты являются наиболее широко используемыми цитостатиками.

Алкалоиды не исключительно относятся к алкалоидам барвинка и таксанам. Алкалоиды барвинка не исключительно относятся к винкристину, винбластину, винорелбину и виндезину. Таксаны не исключительно относятся к таксолу, паклитакселу и доцетакселу.

Топоизомеразы являются важными ферментами, которые поддерживают топологию ДНК. Ингибирование топоизомераз типа I или типа II препятствует как транскрипции, так и репликации ДНК, нарушая надлежащее суперскручивание ДНК. Некоторые ингибиторы топоизомеразы типа I не исключительно относятся к камптотецинам: иринотекану и топотекану. Примеры ингибиторов типа II не исключительно относятся к амсакрину, этопозиду, этопозиду фосфату и тенипозиду.

Противоопухолевые препараты не исключительно относятся к дактиномицину, доксорубицину, эпирубицину и блеомицину.

Другие цитотоксичные прекондиционирующие агенты не исключительно относятся к: ритуксимабу и подобным молекулам антител, которые активируют антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и дополняют опосредованную цитотоксичность при связывании с их клетками-мишенями; меченым радиоактивной меткой антителам, которые запускают разрушение иммунных клеток (иммунотоксины), таким как антитела к CD45, например, Iomab-B; иммунотоксинам, такие как Милотарг, Денилейкин дифтитокс (ONTAK), BL22 и 8H9; и фармакологическим дозам интерлейкинов, таких как IL-2, IL12 или IL15, которые активируют цитотоксичные Т-лимфоциты.

Агенты, которые лимфодеплетируют и удаляют участки связывания во вторичных лимфоидных органах, где клеточная иммунотерапия связывается и накапливается, но не являются предварительно кондиционирующими цитотоксическими агентами, рассматриваются как нетоксичные лимфодеплецирующие агенты (NTLA).

NTLA, которые уменьшают связывание клеточной иммунотерапии с селезенкой и другими лимфатическими узлами и лимфодеплетируют, таким образом, увеличивают количество клеток клеточной иммунотерапии в участке инъекции или в кровотоке, которые могут, в свою очередь, находить и участвовать в уничтожении раковых или опухолевых клеток или клеток, вызывающих аутоиммунные заболевания или инфекционных агентов. Терапевтические агенты, которые оказывают это влияние через биологический механизм действия, а не цитотоксический механизм действия, считаются NTLA.

NTLA, которые ингибируют связывание клеточной иммунотерапии с лимфоидными тканями, в частности с герминативными центрами лимфоидных тканей, и вызывают лимфодеплецию через биологический механизм действия, которые не являются предварительного кондиционирующими цитотоксическими агентами, не исключительно относятся к иммуносупрессантам, в частности, агентам, которые включают дексаметазон, агенты, модулирующие рецептор глюкокортикоидов, антагонисты CD40L или CD40 или антагонисты CD26. Таким образом, некоторые из NTLA, используемые в этом изобретении, могут быть названы NTLA-иммуносупрессантами. NTLA, которые ингибируют связывание клеточной иммунотерапии с лимфоидными тканями, в частности с герминативными центрами лимфоидных тканей, и вызывают лимфодеплецию посредством биологического механизма действия, которые не являются прекондиционирующими цитотоксическими агентами, также не исключительно относятся к стероидам, и включают глюкокортикоиды, без ограничения указанным; дексаметазон, преднизон, метилпреднизон, беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, гидрокортизон, преднизолон, мометазон фуроат, триамцинолон ацетонид и метилпреднизолон и агенты, которые усиливают экспрессию или активируют ССR7, агент, который ингибирует связывание CD40L с CDR40 (агент, который ингибирует антагонистические антитела к CD40 или к CD40L), антагонисты или ингибиторы сигнального белка, ассоциированного с молекулой активации лимфоцитов, и антагонисты или ингибиторы из следующего списка: интерлейкин 1, интерлейкин 2, интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 6, интерлейкин 12, интерлейкин 13, интерлейкин 21, интерлейкин 23, IgE, белок сосудистой адгезии (VAP), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), BAFF (BLyS), комплемент, CD2, CD23, CD25a, CD40, CD154 (CD40L), CD62L, CD147, LFA1, (CD11a), CD18, аденозиндеаминаза, фактор некроза опухоли (TNF).

При введении глюкокортикоида или, модулирующего глюкокортикоидный рецептор терапевтического агента-NTLA, который ингибирует связывание клеточной иммунотерапии с лимфатическими тканями и вызывает лимфодеплецию, предпочтительно вводить терапевтические агенты за около 1-14 дней до обработки клеточной иммунотерапией, более предпочтительно за около 1-7 дней до обработки клеточной иммунотерапией и наиболее предпочтительно за около 36-48 ч до обработки клеточной иммунотерапией.

Кортикостероиды, которые являются NTLA-иммуносупрессантами в определенных дозах, такие как дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазонфосфат натрия и бетаметазон, будут вызывать лимфодеплецию и предотвращать связывание клеточной иммунотерапии с участками связывания во вторичных лимфоидных органах и, таким образом, удерживать клеточную иммунотерапию в кровотоке или в участке инъекции, чтобы они могли найти и убить раковые клетки, опухолевые клетки или клетки, вызывающие аутоиммунные заболевания, или инфекционные агенты. Длительное приживление клеточной иммунотерапии также будет усилено.

Глюкокортикоиды и агенты, модулирующие глюкокортикоидные рецепторы (GR), проявляют свои эффекты как через мембранные глюкокортикоидные рецепторы, так и цитоплазматические GR, которые активируют или подавляют экспрессию генов. По-видимому, некоторые из желательных эффектов лимфодеплеции у глюкокортикоидов и агентов, модулирующих GR, опосредуются через мембранные GR или другие негеномные эффекты в дополнение к их геномным эффектам. Интересно, что совместная обработка с дексаметазоном способна снизить резистентность к глюкокортикоидам (Serafin Blood 2017 130: 2750-2761).

Эффекты глюкокортикоидов сложны и зависят от аффинности каждого конкретного глюкокортикоида к GR и рецептору минералокортикоидов (MR). Кроме того, в настоящее время известно 9 изоформ цитозольного GR и дополнительных мембранно-экспрессируемых рецепторов GR, которые были идентифицированы, но не охарактеризованы полностью. Сообщалось, что глюкокортикоиды оказывают различное влияние на уровень лимфоцитов в зависимости от концентрации введенного глюкокортикоида и продолжительности обработки. Как правило, при низких дозах, обычно используемых для хронической терапии, глюкокортикоиды перераспределяют лимфоциты из периферической крови в костный мозг, при средних дозах глюкокортикоиды, как сообщается, вызывают лейкоцитоз, который считается перераспределением лейкоцитов из костного мозга, селезенки и тимуса в периферическую кровь, а в больших дозах глюкокортикоиды оказывают лимфотоксическое действие на лимфоциты, вызывая апоптоз и некроптоз. Продолжительность эффекта также зависит от уровня дозы, например, Fauci (Clin. Exp. Immunol. (1976) 24, 54-62.) сообщает, что однократная пероральная доза дексаметазона 0,24 мг/кг подавляет Т- и Влимфоциты периферической крови на 80%, причем восстановление начинается через 12 ч, а нормальные уровни наблюдаются через 24 ч. Однако настоящее изобретение демонстрирует, что острые пероральные дозы 3 мг/кг или более необходимы для уменьшения Т и В-клеток периферической крови через 48 ч после введения, причем возврат к исходным уровням происходит через 5-14 дней после введения дозы.

Желательные эффекты in vivo типичных NTLA будут включать уменьшение герминативного центра и краевых зон во вторичных лимфатических органах, особенно прямое уничтожение опухоли некоторых видов раковых заболеваний; множественной миеломы, почечно-клеточного рака, лейкоза и лимфомы, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), рака простаты и рака молочной железы; истощения всех типов лимфоцитов периферической крови, отсутствие перераспределения лимфоцитов в ВМ или другие органы и повышение цитокинов плазмы, включая IL-2, и/или IL-1, и/или IL-15 до уровней предпочтительно 20 пг/мл или выше, среди прочего. Типичные NTLA не повышают уровни IL-6 в плазме, одного из основных факторов, вызывающих АСТ-синдром высвобождения цитокинов (CRS). Острые дозы дексаметазона около 6 мг/кг НЕД и выше уменьшают герминативные центры и маргинальные зоны во вторичных лимфоидных органах; острые дозы дексаметазона около 1,6 мг/кг НЕД в течение 48 ч приводят к около 50% прямого уничтожения опухоли при использовании против множественной миеломы и других неопластических клеточных линий, которое сохраняется, но не увеличивается при дозах вплоть до около 12 мг/кг НЕD; острые дозы дексаметазона более чем около 3 мг/кг НЕD необходимы для лимфодеплеции, продемонстрированного наблюдением того, что у 50% пациентов, получавших 3 мг/кг НЕD, отмечался лимфоцитоз (фиг. 12); повышение уровня цитокинов IL-2 и IL-15 в плазме наблюдается при дозах основания дексаметазона около 3 мг/кг НЕО или выше (фиг. 15). Основываясь на желаемых эффектах in vivo в показаниях, раскрытых в этой заявке, наиболее предпочтительные острые дозы основания дексаметазона, которые можно преобразовать в эквивалентные дозы NTLA других глюкокортикоидов на основе известных расчетов или как описано в этом описании, будут наиболее вероятно НЕД 9 мг/кг и выше.

Дозировка NTLA дексаметазона или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида должна составлять от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или общей дозы около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимых в период от около

12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии. Однократную острую дозу наиболее предпочтительно вводить от около 36 до около 48 ч до введения клеточной иммунотерапии.

Однократная острая доза NTLA представляет собой пероральное введение или инфузию в течение около одного часа. Общая доза может быть введена в виде повторяющихся внутривенных или пероральных доз в любом количестве, так что общая доза достигает от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг в период от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии.

Эквивалентные дозы другого глюкокортикоида или агента, модулирующего глюкокортикоидный рецептор, могут быть легко и легко рассчитаны с использованием общедоступных алгоритмов преобразования для кортикоидов. Например, доза дексаметазона в дозе 12 мг/кг соответствует 1) дозе преднизолона 75 мг/кг, для которого потребуется повторное введение дозы от двух до трех доз в течение около 48 ч перед введением АСТ, поскольку он имеет более короткий фармакологический период полувыведения, 2) дозе бетаметазона 10 мг/кг, фармакодинамический (биологический) период полувыведения которого аналогичен дексаметазону. Однако бетаметазон снижает эритроциты в дозах около 24 мг/50 кг (Gaur 2017).

Агент NTLA, содержащий дексаметазон, предпочтительно вводят внутривенно или перорально за около 36-48 ч до введения клеточной иммунотерапии в дозе от около 3,0 до около 12,0 мг основания дексаметазона на кг массы тела пациента. Наиболее предпочтительная доза для детей младшего возраста составляет от около 3,0 до около 12,0 мг/кг основания дексаметазона, а для подростков и взрослых - от около 6,0 до около 12,0 мг/кг, причем наиболее предпочтительная доза основания дексаметазона составляет от около 9,0 мг/кг до около 12,0 мг/кг. Дексаметазон, как и другие глюкокортикоидные стероиды в эквивалентных дозах, ингибирует образование и пролиферацию герминативных центров в лимфоидных тканях и приводит к лимфодеплеции периферической крови.

Агент NTLA, содержащий гидрокортизон, вводят внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 300 мг/кг, от около 12 до 72 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий кортизон, вводят внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 93 до около 375 мг/кг от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий преднизолон, вводят внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 19 до около 75 мг/кг от около 12 до 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий метилпреднизолон, вводят внутривенно или перорально каждые 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до около 60 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий триамцинолон, вводят внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий параметазон, вводят в виде однократной острой дозы или в виде кумулятивных доз от около 7,5 до около 30 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии. Агент NTLA, содержащий бетаметазон, вводят в виде однократной острой дозы или в виде кумулятивных доз от около 2,5 до 10 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии.

Клинически эффективные дозы NTLA, в частности дексаметазона, обеспечивают более 60% лимфодеплеции CD3+. Более предпочтительные клинически эффективные дозы NTLA, в частности дексаметазона, достигают более 70% лимфодеплеции CD3+. Наиболее предпочтительные клинически эффективные дозы NTLA, особенно дексаметазона, достигают более 80% лимфодеплеции CD3+. Специалист поймет, что лимфодеплеция CD3+ может быть легко измерена путем измерения полного анализа крови (CBC) с дифференциалами и/или процента клеток, которые являются положительными по CD3, с помощью проточной цитометрии. Проточная цитометрия - это технология, которая используется для анализа физических и химических характеристик частиц в жидкости, когда она проходит, по меньшей мере, через один лазер. Компоненты клетки флуоресцентно метят и затем возбуждают лазером для излучения света на различных длинах волн. Проточная цитометрия позволяет определять и характеризовать отдельные подмножества клеток в гетерогенном образце.

Клинически эффективные дозы NTLA, в частности дексаметазона, достигают более 60% лимфодеплеции Treg. Более предпочтительные клинически эффективные дозы NTLA, в частности дексаметазона, достигают более 70% лимфодеплеции Treg. Наиболее предпочтительные клинически эффективные дозы NTLA, в частности дексаметазона, достигают более 80% лимфодеплеции Treg. Клинически эффективные дозы дексаметазона и других предпочтительных NTLA агентов щадяще действуют на нейтрофилы и не ингибируют функцию нейтрофилов (Schleimer RP, J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 598-605) и щадяще действуют на эритроциты (RBC), тромбоциты, мезенхимальные стволовые клетки (MSC) и гемопоэтические стволовые клетки (HSC). Сохранение нейтрофилов у людей - это абсолютное количество нейтрофилов (ANC), превышающее 500 на мм³. Из-за сохранения нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, предпочтительные NTLA, особенно NTLA дексаметазон, уменьшают или устраняют необходимость в переливаниях. NTLA дексаметазон также сохраняет мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МSC) и не влияет на способность MSC костного мозга дифференцироваться в хондроциты, остеоциты или адипоциты. NTLA дексаметазон также увеличивает эндогенное количество MSC в ВМ или их выживание ех vivo как у людей, так и у лошадей. Предпочтительные NTLA, в частности NTLA дексаметазон, повышают уровни IL-2, IL-7, IL-12 и IL-15 в плазме, но не уровни IL-6.

Дексаметазон одобрен для применения с начальной дозой инъекции дексаметазона фосфата натрия, которая варьирует от 0,5 до 9 мг в сутки в зависимости от заболевания, которое лечат, что составляет суточную дозу от 0,01 до 0,18 мг/кг в расчете на 50 кг массы тела. При менее серьезных заболеваниях могут быть достаточны дозы менее 0,5 мг, тогда как при тяжелых заболеваниях могут потребоваться дозы более 9 мг. В современной медицинской практике существует тенденция использовать высокие (фармакологические) дозы кортикостероидов для лечения нереспонсивного шока. При отеке мозга дексаметазона натрий фосфат для инъекций обычно вводят сначала в дозе 10 мг внутривенно, а затем по 4 мг каждые шесть часов внутримышечно, пока симптомы отека мозга не утихнут. Эта общая доза будет соответствовать общей 24-часовой дозе от около 0,34 до 0,48 мг/кг и общей 72 чой дозе от 0,8 до 1,12 мг/кг за 72 ч, что не является дозой NTLA, описанной в настоящей заявке, которая представляют собой суммарные дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимые от около 12 до около 72 ч до АСТ.

Для острых аллергических расстройств рекомендуется дексаметазон натрий фосфат для инъекций, USP 4 мг/мл: первый день, 1 или 2 мл (4 или 8 мг), внутримышечно, затем таблетки дексаметазона натрий фосфата, 0,75 мг; второй и третий день - по 4 таблетки в двух разделенных дозах каждый день; четвертый день, 2 таблетки в двух разделенных дозах; пятый и шестой день по 1 таблетке в день; седьмой день, без лечения; восьмой день, контрольное посещение. Дексаметазон используется в отделении неотложной помощи при тяжелой острой детской астме в дозе 2 мг/кг, дозе, которая ниже доз NTLA, определенных в этом изобретении.

Ген CD26 человека содержит 26 экзонов и находится на хромосоме 2q.24.3. Этот ген охватывает область около 70 т.п.н. На 5'-конце расположена последовательность из 300 пар оснований, которая состоит не менее чем из 72% остатков цитозина и гуанина, что означает, что последовательность содержит потенциальные участки связывания для факторов роста, таких как ядерный фактор энхансера легкой цепи каппа активированных В-клеток (NF-кВ) и гепатоцитный ядерный транскрипционный фактор 1 (HNF-1).

Отсутствие ТАТА-бокса и высокое содержание СС, которые характеризуют ген СD26, являются типичными признаками промоторной области гена домашнего хозяйства. Поскольку это приводит к настоящему изобретению, антагонисты CD26 не влияют на активность молекулы DPPIV. Кодируемый гликопротеин, в виде мономера, имеет размер 110 кДа и является многофункциональным. СD26 существует как в виде растворимой молекулы, так и в мембраносвязанной форме, и функционирует в качестве сериновой протеазы, в качестве рецептора, в качестве молекулы адгезии для коллагена и фибронектина, в качестве костимулирующего сигнала для Т-лимфоцитов, и участвует в апоптозе. Условия гипоксии способствуют экспрессии CD26, и индуцируемый гипоксией белок-1a (HIP-1a) является сильным индуцирующим фактором для экспрессии гена CD26 и продуцирования белка. Некоторые цитокины, включая IFN и IL-1β, ретиноевую кислоту и HNF-1, также могут стимулировать активацию CD26 в фибробластах, эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках и лейкоцитах. Связанный с мембраной CD26 содержит трансмембранный домен, который расположен в 28 остатках от NH2-конца и является поверхностным маркером лейкоцитов. Белок проявляет каталитическую протеолитическую активность только в виде димера и может быть обнаружен на поверхности Т- и В-клеток, NK-клеток, некоторых типов макрофагов и гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Кроме того, фибробласты, эндотелиальные, ацинарные и эпителиальные клетки различных тканей, таких как почка и печень, также экспрессируют CD26. Оба конца белка способствуют образованию так называемого домена β-пропеллера (аминокислоты 55-497). Структура β-пропеллера содержит семь листов и содержит только гидрофобные связи и солевые мостики, что означает, что область является чрезвычайно гибкой. Кроме того, белок содержит α/β-гидроксилазный домен (аминокислота 39-51 и аминокислота 506-766), который ковалентно связан с доменом β-пропеллера. Все вместе эти свойства подразумевают, что каталитический карман находится в запертом отверстии. Другая сторона домена β-пропеллера обращена к внеклеточной среде. Не исключено, что гибкость домена β-пропеллера играет роль в облегчении прохождения субстратов к каталитическому карману CD26. Однако экспериментальные данные в настоящее время подтверждают только вход субстратов через боковое отверстие фермента. В дополнение к функциональным гомодимерным CD26 были также описаны активные гетеродимеры с FAPα.

CD26 содержит несколько областей, которые могут быть подвергнуты N-гликозилированию. Исследования, однако, предполагают, что гликозилирование этих последовательностей не имеет значения для димеризации белка, связывания с аденозиндеаминазой (ADA) или каталитической активности.

СD26, также называемый DPP4, является многофункциональным белком, участвующим в активации Т-клеток путем костимуляции посредством его ассоциации с аденозиндеаминазой (ADA), кавеолином-1, CARMA-1, CD45, рецептором маннозо-6-фосфата /рецептором инсулинподобного фактора роста II (M6P/IGFII-R) и C-X-С-мотив-содержащий рецептор 4 (CXC-R4). CD26 является антигеном активации Т-клеток. Антагонисты CD26 предотвращают костимуляцию CD26 Т-клеток. Без активации Т-клеток В-клетки не могут быть активированы, и не может идти образование герминативного центра.

CD26 экспрессируется во всех органах, в первую очередь на апикальных поверхностях эпителиальных и ацинарных клеток и на более низких уровнях в лимфоцитах и капиллярных эндотелиальных клет-

ках. Иммуногистохимический анализ выявил CD26 в срезах тканей человека из желудочно-кишечного тракта, желчных путей, экзокринной части поджелудочной железы, почек, матки, плаценты, предстательной железы и эпидермиса, надпочечников, околоушных желез, пота, слюнных и молочных желез и на эндотелии всех органов, включая печень, селезенку, легкие и мозг. Подобные исследования тканей крыс позволили получить идентичные данные с помощью иммуногистохимии и показали, что эндотелиальные клетки капилляров во всех органах, включая лимфоидные органы, мышцы и мозг, экспрессируют CD26.

СD26 в дополнение к своей ферментативной активности DPPIV может непосредственно связывать аденозиндеаминазу, фибронектин, коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, gpl20, белок активации фибробластов альфа, CARD11, желатин, CAV1, BCL10, GPC3, CXRC4, TAT, белок IBGF коронавируса-EMC, IGF2R и PTPRC и CD45. CD26 также обладает активностью передачи сигнала (http://www.uniprot.org/uniprot/P27487). Остатки лейцин_<340>, валин_<341>, аланин_<342> и аргинин_<343> на молекуле CD26 являются незаменимыми аминокислотами для связывания ADA. Было определено, что эти взаимодействия включают фибронектин и коллаген: коллаген связывается с областью в цистеиновом домене 14 между остатками 238 и 495, тогда как фибронектин связывает остатки с 469 по 479. Остатки 340-343 на молекуле CD26 оказались важными для связывания ADA21. GP120 блокирует связывание ADA с CD26. Рецептор-связывающий субдомен MERS-CoV RBD связывается с впропеллером DPP4, контактируя с лопастями 4 и 5 и небольшой выпуклой спиралью в лопасти-линкере. Структурный анализ и мутационный анализ идентифицировали Y499, L506, W533 и E513 в RBD как критические для связывания рецептора и проникновения вируса, и их мутации значительно подавляет его взаимодействие с DPP4.

В определенных воплощениях изобретения было бы желательно иметь антагонист к CD26, который предотвращал бы связывание клеточной иммунотерапии во вторичных лимфоидных органах, но не влиял или не воздействовал на протеолитическую активность DP26 в DPPIV.

Полная кДНК и производная аминокислотная последовательность для CD26 человека впервые были опубликованы в 1992 году. Ген CD265 кодирует трансмембранный белок типа II из 766 аминокислот, который прикреплен к липидному бислою одним гидрофобным сегментом, расположенным на N-конце, и имеет короткий цитоплазматический хвост из шести аминокислот. Гибкий стержень связывает мембранный якорь с большой гликозилированной областью, богатой цистеином областью и С-концевым каталитическим доменом. Выравнивание аминокислотных последовательностей выявляет высокую степень консервативности между разными видами, причем С-концевой сегмент демонстрирует наивысший уровень идентичности.

Настоящее изобретение также предоставляет средства для достижения адекватной лимфодеплеции путем сочетания NTLA, в частности NTLA дексаметазона, со сниженной интенсивностью цитотоксического предварительного кондиционирования, вводимого в виде однодневной дозы для снижения токсичности цитотоксического предварительного кондиционирования или путем значительного уменьшения острой дозы цитотоксического предварительного кондиционирования. Стандартные схемы предварительной химиотерапии включают циклофосфамид (от около 200 до около 2100 мг/м²/сутки от около дня -14 до около дня -2) с флударабином или без него (от около 10 мг/м²/сутки до около 9000 мг/м²/сутки от около дня -14 до около дня -2) в различных комбинациях и суточной дозировке. Однократная обработка циклофосфамидом (Cy) 167 мг/кг (эквивалентно HED около 500 мг/м²) для мышей в день -5 и флударабином (Flu) 10 мг/кг (эквивалентно HED около 30 мг/м²) для мышей в сутки - 5 плюс 12 мг/кг дозы HED основания дексаметазона в день -2 была одинаково эффективной для лимфодеплеции по сравнению с более стандартной дозой циклофосфамида 167 мг/кг в день - 5 и - 4 и флударабином 10 мг/кг в день - 5, - 4, -3, -2, однако токсичность предварительного кондиционирования была снижена, о чем свидетельствуют более низкие снижения BW в дексаметазоне плюс один CyFlu по сравнению со стандартным повторным введением CyFlu. Уменьшенная доза цитотоксического предварительного кондиционирования будет представлять собой однократную дозу стандартной дозы режима химиотерапии, используемой при повторяющихся дозах, или кумулятивную дозу цитотоксического агента предварительного кондиционирования ниже кумулятивных стандартных предварительно кондиционирующих режимов химиотерапии. Например, уменьшенная доза циклофосфамида будет представлять собой однократную дозу циклофосфамида в интервале от около 200 до около 3000 мг/ м^2 или совокупную дозу ниже около 200 мг/ м^2 .

Чтобы снизить токсичность предварительного кондиционирования, можно назначать однократную дозу любой стандартно используемой терапии предварительного кондиционирования или комбинированной терапии предварительного кондиционирования в интервале от 0 до 9 дней, после чего следует доза NTLA, в частности NTLA дексаметазон. NTLA дексаметазон следует вводить в диапазоне от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или в общей дозе от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг в интервале от около 12 около за 72 ч до введения клеточной терапии. Предварительно кондиционирующие агенты, которые можно использовать в более низких дозах в комбинации с NTLA дексаметазоном в диапазоне от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы, вводимой в диапазоне от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг общей дозы, вводимой в течение от около 12

до около 72 ч до введения клеточной терапии, не исключительно включают абиратерон, алемтузумаб, анастрозол, апрепитант, аранозу, триоксид мышьяка, атезолизумаб, азацитидин, бевацизумаб, блеомицин, бортезомабин, кабазитаксел, капецитабин, цетуксимаб, цисплатин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, хлорозотоцин, хлорамбуцил, деносумаб, доцетаксел, доксорубицин, эрибулин, эрлотиниб, этопозид, эверолимус, эксеместан, аилграстим, фторурацил, фотемустин, фулвестрант, гемцитабин, вакцину против HPV, иматиниб, имиквимод, ипилимумаб, иксабепилон, лапатиниб, леналидомид, летрозол, лейпролид, месна, мелфалан, метотрексат, мехлорэтамин, ниволумаб, оксалиплатин, паклитаксел, пало нозетрон, пембролизумаб, пеметрексед, радий-223, ритуксимаб, сипулейцел-Т, сорафениб, сунитиниб, интраплевральный тальк, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, талидомид, трастузумаб, винорелбин, золедроновую кислоту, абитрексат (инъекцию метотрексата), Абраксан® (инъекцию паклитакселя), Адцетрис® (инъекцию брентуксимаба ведотина), Адриамицин® (доксорубицин), инъекцию Адруцила® (5-FU (фторурацила)), Афинитор® (эверолимус), Афинитор® Дисперз (эверолимус), Алимта® (ПЕМЕТ-РЕКСЕД), инъекцию Алкерана® (инъекцию мелфалана), таблетки Алкерана® (Мелфалан), Аредиа® (памидронат), Аримидекс® (анастрозол), Аромазин® (эксеместан), Арранон® (неларабин), Арзерра® (инъекцию инъектумумаба), Авастин® (бевацизумаб) (инъекцию белиностата), бексар (тозитумомаб), BiCNU® (кармустин), Бленоксан® (блеомицин), Блинцито® (инъекцию блинатумомаба), Босулф® (бозутиниб), инъекцию Бусульфекса® (инъекцию бусульфана), Кампат® (алемтосумаб), Камптосар® (иринотекан), Капрелка® (вандетаниб), Касодекс® (бикалутамид), СииНУ® (ломустин), порционную упаковку СииНУ® (ломустин), Церубидин® (даунорубицин), Клолар® (инъекцию клофарабина), Кометрик® (кабозантиниб), Космеген® (дактиномицин), Котеллик® (кобиметиниб), Цирамза® (инъекцию рамуцирумаба), Цитозар® (цитарабин), Цитоксан® (цитоксан), инъекцию Цитоксана® (инъекцию циклофосфамида), Дакоген® (децитабин), Даунозом® (инъекцию липоидного комплекса даунорубицина), ДепоЦит® (комплексную инъекцию цитарабин липида), Доцефрез® (доцетаксел), Доксил® (липидной комплексной инъекции доксорубицина), Дроксиа® (гидроксимочевину), DTIC® (декарбазин), Элигард® (лейпролид), Элленс® (Элленс (эпирубицин)), Элоксатин® (оксалиплатин), Элспар® (аспарагиназу), Эмцит® (эстрамустин), Эрбитукс® (цетуксимаб), Эривед®ж (висмодегиб), Эрвиназа® (аспарагиназу Erwinia chrysanthemi), Этиол® (амифостин), Этопофос® (инъекцию этопозида) (Эулексин (Флутамид), Фарестон® (Торемифен), Фарилак® (Панобиностат), Фаслодекс® (Фулвестрант), Фемара® (детрозод), Фирмагон® (инъекцию дегареликса), Флудара® (Флударабин), Фолекс® (инъекцию метотрексата), Фолотин® (инъекцию пралатрексата), FUDR® (Фудри®), Газива® (инъекцию обинутузумаба), Гемзар® (Гемцитабин), Гилотриф® (Афатиниб), Гливек® (мазилат иматиниб), капсулу Глиаделя® (капсулу кармустина), Халавен® (инъекцию эрибулина), Герцептин® (трастузумаб), Гекс (Альтретамин), Гикамптин® (топотекан), Гидреа® (гидроксимочевину), Ибранс® (пальбоцилиб), Иклусиг® (понатиниб), Идамицин® PFS (идарубицин), Ифекс® (ифосфамид), Имбрувице® (ибрутиниб), Инлита® (акситиниб), Интрон® А альфаб (интерферон альфа-2a), Иресса® (гефитиниб), Истодакс (инъекцию ромидепсина), Иксемпра® (инъекцию иксабепилона), Джакави® (риксолитиниб), Джевтана® (инъекцию кабазитакселя), Кадсила® (адо-трастузумаб эмтанзин), Кейтруда® (инъекцию пембролизумаба), Кипролис® (карфилзомиб), Лаевима® (ленватиниб), Лейкеран® (хлорамбуцил), Лейкин® (сарграмостим), Леустатин® (кладрибин), Лонсурф® (трифлуридину и типирацил), Лупрон® (Лейпролид), Депо Лупрона® (Лейпролид), Лупрон® DepotPED (Леупролида), Линпарза® (Олапариб), Лизодрен® (митотан), набор Маркибо® (липидную комплексную инъекцию винкристина), Матулан® (прокарбазин), Мегейс® (мегестрол), Мекинист® (Траметиниб), Меснекс® (Месна), Меснекс® (инъекцию Mesna), Метастрон® (стронций-89 хлорид), Мексат® (инъекцию метотрексата), Мустарген® (мехлоретамин), мутамицин® (митомицин), Милеран® (бусульфан), Милотарг® (гемтузумабу озогамицин), Навелбрин® (винорелбин), инъекцию Неосар® (инъекцию циклофосфамида), Неуласта® (пегфилграстим), Неупоген® (филграстим), Нексавар® (сорафениб), Ниландрон® (нилутамид), Нипент® (пентостатин), Нолвадекс®(тамоксифен), Новантрон® (митоксантрон, сонигидзо), Одомозо Онкаспар® (пегаспаргаз), Онковин® (винкристин), Онтак® (денилеукин дифитокс), Онксол® (инъекцию паклитаксела), Опдиво® (инъекцию ниволумаба), Панретин® (алитретиноин), Параплатин® (карбоплатин), Перьета® (инъекцию пертузумаба), Платинол® (цисплатин), Платинол® (инъекцию цисплатина), Платинол® AQ (цисплатин), Платинол® AQ (инъекцию цисплатина), Помалист® (помалидомид), Пролейкин® (алдеслейкин), Пуринетол® (меркаптопурин), Рекласт® (Золедроновую кислоту), Ревлимид® (Леналидомид), Ревматрекс® (Метотрексат), Ритуксан® (Ритуксимаб), Роферон А альфа (интерферону Альфа-2a), Рубеке® (доксорубицин), Сандостатин® (октреотид), Сандостатин® LAR Депо (октреотид), Солтамокс® (тамоксифен), Спрайсель® (дазатиниб), Стиварга® (Регорафениб), Суппрелин® LA, Сутент® (Сунитиниб), Силатрон® (инъекцию ПЕГинтерферона Alfa-2b), Сильвант® (инъекцию силтуксимаба), Синрибо® (инъекцию омацетаксина), Таблоид® (тиогуанин), Тафлинар® (дабрафениб), Тарцева® (эрлотиниб), капсулы Эрлотиниба® (бексаротена), Тасинья® (декарбазин), Таксол® (инъекцию паклитакселя), Таксотер® (доцетаксел), Темодар®

(темозоломид), Темодар® (инъекцию темозоломида), Тепадин® (тиотепа), Таломид® (талидомид), Терацис® ВСG (ВСG), Тиоплекс® (тиотепа), ТІСЕ® ВСG (ВСG), Топосар® (инъекцию этопозида), Торис® (темсиролимус), Треанда® (бендамустину гидрохлорид), Трелстар® (инъекцию трипторелина), Трексалл® (метотрексат), Тризенокс® (триоксиду мышьяка), Тайкерб® (лапатиниб), Унитуксин® (инъекцию динутуксимаба), Валстарра (валрубицин интравезикальный), Вантас® (имплант гистрелина), Вектибикс (панитумумаб), Велбан® (винбластин), Велкад (бортезомиб), Вепезид® (этопозид), Вепезид® (инъекцию этопозида), Весаноид® (третиноин), Видаза® (азацит), Винкасар® PFS (винкристин), Винкрекс® (винкристин), Вотриент® (пазопаниб), Вумон® (тенипозид), Веллковорин® IV (инъекцию лейковорина), Ксалкори® (кризотиниб), Кселода® (капецитабин), Кстанди® (энзалутамид), Ервой® (инъекцию ипилимумаба), Йонделис® (инъекцию трабектина), Залтрап® (инъекцию зив-афлиберцепта), Заносар® (стрептозоцин), Зелбораф® (вемурафениб), Зевалин® (ибрутумомаб тиуксетан), Золадекс® (гозерелин), Золинзе® (вориностат), Зомете® (Золедроновой кислоте), Зортресс® (эверолимус), Зиделиг® (иделалисиб), Зикадия® (церитиниб), Зитига® (абиратерон), ABVD (комбинацию доксорубицина (Адриамицина®), блеомицина, винбластина и дакарбазина (DTIC)), АС (комбинацию Адриамицина® (доксорубицина) и циклофосфамида) АСЕ (комбинацию Адриамицина® (доксорубицина), циклофосфамида и этопозида (эпозина, этопофоса, вепесида)), абиратерон (Зитига®), Абраксан® (наб-паклитаксель), Абстрал® (фентанил), Актиномицин Д, Актик®, Адриамицин, Афатиниб (Джотриф®), Афинитор® (эверолимус), афлиберцепт (Залтрап®), Алдара® (крем имиквимода), Алдеслейкин (IL-2, Пролейкин® или интерлейкин 2), Алемтузумаб (МабКампат®), Алкеран® (мелфалан), Амсакрин (Амсидин®, m-AMSA), Амсидин®, анастрозол (Аримидекс®), Ара С (цитарабин), Аредия®, Аримидекс®, Аромазин®, триоксид мышьяка (Трисенокстм, ATO), Аспарагиназу(кризантаспазу, Эрвиназу®), акситиниб (Инлита®), азацитидин (Видаза®), ВЕАСОРР, ВЕАМ, бендамустин (Левакт®), бевацизумаб (Авастин®), бексаротен (Таргретин®), бикалутамид (Касодекс®), блеомицин, [блеомицин, этопозид и платина (BEP)], бортезеомиб (Велкад®), Босулиф®, босутиниб (Босулиф®), брентуксимаб (Адцетрис®), бруфен, бусерелин (Супрефакт®), Бусилвекс®, бусульфан (Милеран®, Бусилвекс®), САРЕ-ОХ (оксалиплатин и капецитабин (XELOX)), CAP оксалиплатин и капецитабин (XELOX)), CAV (циклофосфамид, доксорубицин (Адриамицин®), винкристин), CAVE (циклофосфамид, доксорубицин (Адриамицин®), винкристин, этопозид), ССПИ (ломустин), СНО (комбинацию циклофосфамида, доксорубицина гидрохлорида (Адриамицина®), винкристин (Онковин®), СМГ (комбинацию циклофосфамида, метотрексата и фторурацила (5FU)), CMV (комбинацию цисплатина, метотрексата и винбластина), СТ (комбинацию циклофосфамида, талидомида), CV (комбинацию циклофосфамида, винкристин (Онковин®), кабазитаксел (Евтан®), кабозантиниб (Кометрик®), Келикс®, Кальпола®, Кампто®, капецитабин (Кселода®), кабазитаниб (Кометрик®), Карбо® MV (комбинацию карбоплатина, метотрексата и винбластина), КарбоТаксол®, Карбоплатин®, Карбоплатин® и этопозид, Карбоплатин® и паклитаксел, Кармустин (BCNU, Глиадел®), Касодекс®, Целебрекс®, целекоксиб (Целебрекс®), церитиниб (Зикадия®), Церубидин®, цетуксимаб (Эрбитукс®), ChIVPP, хлорамбуцил (Лейкеран®), Цисплатин®, Цисплатин® и Тейсуно®, Цисплатин® и капецитабин (СХ), Цисплатин®, этопозид и ифосфамид (РЕІ), Цисплатин®, фторурацил (5-FU) и трастузумаб, кладрибин (Леустат, ЛИТАК®), Кластеон®, клофарабин (Эволтра®), ко-кодамол (Капак®, Солпадол®, Тилекс®), Кометрик®, Космеген®, Кризантаспазу®, кризотиниб (Ксалкори®), циклофосфамид, Ципростат®, ципротерон ацетат (Ципростат®), цитарабин (Ара С, цитозинарабинозид), цитарабин в спинномозговой жидкости, цитозинарабинозид, НАР (комбинацию НА (высокая доза Ара С, также известного как цитарабин) и цисплатин), DTIC (дакарбазин), дабрафениб (Тафинлар®), Дакарбазин (DTIC), Дакоген®, дактиномицин (актиномицин D, Космеген®), дазатиниб (Спрайсел®), даунорубицин, De Gramont, Декапептил® SR, децитабин (Дакоген®), дегареликс (Фирмагон®), деносумаб (Пролиа®, Эксджива®), Депоцит®, диаморфин, памидронат динатрия, диспрол, доцетаксел (Таксотер®), доцетаксел, цисплатин и фторурацил (TPF), Доксифос®, Доксил®, доксорубицин (Адриамицин®), доксорубицин и ифосфамид (Доксифос®), Дрогенил®, Дюрогезик®, E-CMF (Epi-CMF), EC, ECF, EOF, EOX, ЕР, ESHAP, Эффентора®, Эфудикс®, Элдизин®, Элоксатин®, энзалутамид (Кстанди®), эпирубицин (Фарморубицин®), эпирубицин, карбоплатин и капецитабин (ECarboX), эпирубицин, цисплатин и капецитабин (ECX), Эпозин®, Эрбитукс®, эрибулин (Халавен®), Эрлотиниб (Тарцева®), Эрвиназу®, Эстрацит, Эстрамустин (Эстрацит®), Этопофос®, этопозид (эпозин, Этопофос®, вепесид), этопозид, лейковорин и фторурацил (ELF), эверолимус (Афинитор®), Эволтра®), FAD, FC, FEC, химиотерапия FEC-T, FMD, FOLFIRINOX, Фаслодекс®, Фемара®, фентанил, Фирмагон®, Флудара®, флударабин (Флудара®), [флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR)], фторурацил (5FU), флутамид, [Фолиевая кислота, фторурацил и иринотекан (FOLFIRI)], [Фолиевая кислота, фторурацил и оксалиплатин (FOL., FOX)], фулвестрант (Фаслодекс®), G-CSF, гефитиниб (Иресса®), ГемКарбо (гемцитабин и карбоплатин), гемцитабин (Гемзар®), гемцитабин и капецитабин (ГемКап), гемцитабин и цисплатин (GC), гемцитабин и паклитаксел (ГемТаксол), Гемзар®, Гиотриф®, Глиадел®, Гливек®, Гонапептил® Депо, гозерелин

(Золадекс®), гозерелин (Золадекс®, Новгос®), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), Халавен®, Герцептин®, Гикамтин®, Гидреа, гидроксикарбамид (Гидреа®), гидроксимочевину, І-DEX, ICE, IL-2, IPE, ибандроновую кислоту, ибритумомаб (Зевалин®), ибупрофен (Бруфен®, Нурофен®), иклусиг, идарубицин (Заведос®), иделалисиб (Зиделиг®), ифосфамид (Митоксана®), Иматиниб (Гливек®), крем имиквимод (Альдара®), Имновид®, Инстанил®, интерферон (Интрон А®), интерлейкин, Интрон А®, Ипилимумаб (Ервой®), Иресса®, иринотекан (Кампто®), иринотекан и капецитабин (КСЕЛИРИ®), иринотекан de Gramont, иринотекан, модифицированный de Gramont, Жавлор^{тм}, Жевтана®, Кадсила®, Капак®, Кейтруда®, Ланвистм, лапатиниб (Тайверб®), леналидомид (Ревлимид®), летрозол (Фемара®), Лейкеран®, лейпрорелин (Простап®, Лютрат®), Леустат®, Левакт®, Липосомальный доксорубицин, Литак®, Ломустин (CCNU, Глеостин®), Линпарза®, Лизодрен®, MIC, MM, MMM, MST Континус, MVAC, MVP, МабКампат®, Мабтера®, Макстрекс®, медроксипрогестерон ацетат (Провера®), Мегейс®, мегестрол ацетат (Мегейс®), мелфалан (Алкеран®), мелфалан, талидомид, Мепакт®, меркаптопурин (Ксалуприн®), метотрексат (Макстрекс®), Мифамурти®), митомицин С, митотан, Митоксана®, митоксантрон (Митозантрон®), Морфгезик® SR, морфин, Милеран®, Миоцет®, набпаклитаксел, наб-паклитаксел (Абраксан®), Навельбин®, неларабин (Атрианс®), Нексавар®, нилотиниб (Тасигна®), нинтеданиб (Варгатеф®), Нипент™, ниволумаб (Опдиво®), Новгос®, Нурофен®, Офатумумаб (Арзерра®), Олапариб (Линпарза®), Онковин®, Онкотрон®, Опдиво®, Ораморф®, оксалиплатин (Элоксатин®), оксалиплатин и капецитабин (КСЕЛОКС), PAD, PC (паклитаксел и карбоплатин, Карбо-Таксол®), PCV, PE, PMitCEBO, POMB/ACE, паклитаксел (Таксол®), паклитаксел и карбоплатин, памидронат, Панадол®, панитумумаб (Вектибикс®), парацетамол, пазопаниб (Вотриент®), пембролизумаб (Кейтруда®), Пеметрексед (Алимта®), пеметрексед и карбоплатин, пеметрексед и цисплатин, пентостатин (Нипент®), Перьета®, Пертузумаб (Перьета®), Пиксантрон (Пиксуври®), Пиксуври®, помалидомид (Имновид®), Понатиниб (Иклусиг®), потактазол, прокарбазин, Пролейкин®, Пролиа®, Простап®, Провера®, пуринетол, R-CHOP, R-CVP, R-DHAP, R-ESHAP, R-GCVP, RICE, ралоксифен, ралтитрексед (Томудекс®), регорафениб (Стиварга®), ревлимид, ритуксимаб (Мабтера®), Севредол®, клодронат натрия (Бонефос®, Кластеон®), Солпадол®, сорафениб (Нексавар®), стэнфорд V, стрептозоцин (Заносар®), сунитиниб (Сутент®), Сутент®, ТАС, ТІР, Тафинлар®, тамоксифен, Тарцева®, Тарг Ретин®, Тасинья®, Таксол®, Таксотер®, Таксотер® и циклофосфамид (ТК), Темодал®, темозоломид (Темодал®), темсиролимус (Торисел®), Тепадина®, Тейсуно®, талидомид, Тиотепа (Тепадина®), тиогуанин (тиогуанин, 6-ТG, 6-тиогуанин), Томудекс®, топотекан (Гикамтин®, Потактасол®), Торисел®, трабектин (Йонделис®), трастузумаб (Герцептин®), трастузумаб эмтансин (Кадсила®), Треосульфан®, третиноин (Весаноид®, ATRA), трипторелин (Декапептил® СР, Гонапептил® Депо), Трисенокс®, Тайлекс®, Тайверб®, VIDE, Вандетаниб (Капрелса®), Варгатеф®, ВеИП, Вектибикс®, Велбе®, Велкейд®, вемурафениб (Зелбораф®), Вепесид®, Весаноид®, Видаза®, Винбластин (Велбе®), винкристин, [винкристин, актиномицин D (дактиномицин) и циклофосфамид (VAC)], [винкристин, актиномицин и ифосфамид (VAI)],, доксорубицин (VA)], Виндезин (Элдизин®), Винфлунин (Жавлор®), винорелбин (Навельбин®), Висмодегиб (Эривед®ж), Вотриент®, КСЕЛОКС®, Ксалкори®, Кселода®, Эксджива®, Кстанди®, Ервой®, йонделис, Z-DEX, Залтрап®, Заносар®, Заведос®, Зелбораф®, Зевалин®, Золадекс® (рак молочной железы), Золадекс® (рак простаты), золедроновую кислоту (Зомета®), Зомета®, Зоморф®, Зиделиг®, Зитига®, абемациклиб, ацетат абиратерона, абитрексат (Метотрексат®), Абраксан® (композиция наночастиц, стабилизированная альбумином, паклитакселом), ABVD, ABVE, ABVE-PC, AC, акалабрутиниб, AC-T, Адцетрис® (брентуксимаб ведотин), ADE, адо-трастузумаб эмтансин, адриамицин (доксорубицин гидрохлорид), афатиниб дималеат, афинитор (Эверолимус®), Акинзео® (нетупитант и палоносетрон гидрохлорид), Альдара® (Имиквимод), Алдеслейкин, Алеценза® (алектиниб), алектиниб, алемтузумаб, Алимта® (пеметрексед динатрия), Аликвопа® (копанлизиб гидрохлорид), Алкеран® для инъекций (мелфалан гидрохлорид), таблетки Алкеран® (мелфалан), Алокси® (палоносетрон гидрохлорид Алунбриг® (бригантиниб), амбохлорин (хлорамбуцил), амифостин, аминолевулиновую кислоту, анастрозол, апрепитант, Аредиа® (памидронат динатрия), Аримидекс® (анастрозол), Аромазин® (эксеместан), Арранон® (неларабин), триоксид мышьяка, Арзерра® (офатумумаб), аспарагиназу Erwinia chrysanthemi, атезолизумаб, Авастин® (бевацизумаб), Авелумаб, аксикабтаген силолейсел, акситиниб, азацитидин, Бевесио® (авелумаб), ВЕАСОРР, Беценум (Кармустинтм), Белеодак (Белиностаттм), Белиностаттм, бендамустин гидрохлорид, BEP, Беспонса^{тм} (инотузумаб озогамицин), бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, BiCNU (Кармустин^{тм}), блеомицин, блинатумомаб, Блинцито® (блинатумомаб), бортезомиб, Бозулиф® (бозутиниб), босутиниб, брентуксимаб ведотин, бригатиниб, БуМел, бусульфан, бусульфлекс (бусульфан), кабазитаксел, кабометикс (кабозантиниб-S-малат), кабозантиниб-S-малат, САF, калквенс (акалабрутиниб), кампат (алемтузумаб), камптосар (иринотекан гидрохлорид), капецитабин, САРОХ, карак (фторурацил местно), карбоплатин, карбоплатин-таксол, карфилзомиб, кармубрис (кармустин), кармустин, имплантат кармустина, казодекс (бикалутамид), СЕМ, церитиниб, церубидин (даунорубицин, реквивалс, циварид гидрохлорид), СЕУ, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клафен (циклофосфамид), клофарабин, клофарекс (клофарабин), клолар (клофарабин), СМF, кобиметиниб, кометрик (кабозантиниб-S-малат), копанлисиб гидрохлорид, СОРDAC, СОРР, СОРР-ABV, космеген (дактиномицин), котеллик (кобиметиниб), кризотиниб, CVP, циклофосфамид, цифос (ифосфамид), цирамза (рамуцирумаб), цитарабин, цитарабин липосомальный, цитосар-U (цитарабин), цитоксан (циклофосфамид), дабрафениб, дакарбазин, дакоген (децитамиб), дактиномицин, даратумумаб, дарзалекс (даратумумаб), дазатиниб, даунорубицин гидрохлорид и цитарабин липосомальный, децитабин, дефибротид натрия, дефителио (дефибротид натрия), дегареликс, денилеукин дифтитокс, деносумаб, ДепоЦит (цитарабин липосомальный), дексразоксан гидрохлорид, динутуксимаб, доцетаксел, доксил (доксорубицин гидрохлорид липосомальный) доксорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид липосомальный, Dox-SL (доксорубицин гидрохлорид липосомальный), DTIC-Dome (дакарбазин), дурвалумаб, эфудекс (флуороурацил - местный), элитек (расбуриказа), элленс (эпирубицин гидрохлорид), элотузумаб, элоксантин® (оксалиплатин), элтромбопаг оламин, Эменд® (апрепитант), Эмплисити® (элотузумаб), энасидениб мезилат, энзалутамид, эпирубицин гидрохлорид, ЕРОСН, Эрбитукс® (цетуксимаб), эрибулин мезилат, Эривед®ж (висмодегиб), эрлотиниб гидрохлорид, эрвиназу (Аспарагиназу Erwinia chrysanthemi), Этиол® (амифостин), Этофос® (этопозид фосфат), этопозид, этопозид фосфат, Эвацеттм (доксорубицин гидрохлорид липосомальный), эверолимус, Эвиста® (гидрохлорид ралоксифена), Эвомела® (гидрохлорид мелфалана), экземестан, 5-FU (фторурацил для инъекций), 5-FU (фторурацил - местный), Фарестон® (торемифен), Фаридак® (Панобиностат), Фаслодекс® (Фулвестрант), FEC, Фемара® (летрозол), Филграстим, Флудара® (флударабин фосфат), флударабин фосфат, Флюороплекс® (фторурацил -местный), инъекцию фторурацила, фторурацил - местный, флутамид, Фолекс® (метотрексат), Фолекс® PFS (метотрексат), Фольфирибевацизумаб, Фольфири-цетуксимаб, Фольфиринокс, Фольфокс, Фолотин® (Пралатрексат), ФУ-ЛВ, фульвестрант, Гардасил® (рекомбинантную четырехвалентную вакцину против FIPV), Гардасил® 9 (рекомбинантную девятивалентную вакцину против FIPV), Газива® (обинутузумаб), гефитиниб, гемцитабин гидрохлорид, гемцитабин-цисплатин, гемцитабин-оксалиплатин, гемтузумаб озогамицин, Гемзар® (гемцитэблатимат гидрат), Гилотриф® (афатиниб дималеат), Гливек® (мезилат иматиниба), Глиадел® (имплантат кармустина), Глиадел® Вафер (имплантат кармустина), глюкарпидазу, ацетат гозерелина, Халавен® (эрибулин мезилат), Гемангеол® (пропранолол гидрохлорид) Герцептин® (трастузумаб), [двухвалентная вакцина против ВПЧ, рекомбинантная], девятивалентная вакцина против НРV, рекомбинантная], четырехвалентная вакцина против HPV, рекомбинантная], Гикамтин® (гидрохлорид топотекана), Гидреа® (гидроксимочевину), гидроксимочевину, гипер-CVAD, Ибранс® (Палбоциклиб), ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, ICE, Иклусиг® (понатиниб гидрохлорид), Идамицин® (идаруцибин гидрохлорид), идарубицин гидрохлорид, иделализиб, Идхифа® (мезилат эназидениба), Ифекс® (ифосфамид), ифосфамид, Ифосфамидум® (ифосфамид), IL-2 (алдеслейкин), иматиниб мезилат, Имбрувица® (ибрутиниб), Имфинзи® (дурвальмаб), имиквимод, Имлигик® (талимоген лахерпарэпвек), Инлита® (акситиниб), инотузумаб озогамицин, [интерферон альфа-2b, рекомбинантный], интерлейкин-2 (альдеслейкин), интрон А (рекомбинантный интерферон альфа-2b), ипилимумаб, Иресса® (гефитиниб), иринотекан гидрохлорид, иринотекан гидрохлорид липосомальный, Истодакс® (ромидепсин), иксабепилон, иксазомиб цитрат, Иксемпра® (иксабепилон), Джакави® (раксолитаксаб фосфат), JEB, Джевтана® (кабазитаксел), Кадсила® (адо-трастузумаб эмтанзин), Кеоксифен® (ралоксифен гидрохлорид), Кепиванс® (палифермин), Кейтруда® (пембролизумаб), Кискали® (рибоциклиб), Кимриах® (тисагенуклеусель), Кипролис® (карфилзомиб), ланреотид ацетат, лапатиниб дитозилат, Лартруво® (оларатумаб), леналидомид, ленватиниб мезилат, Ленвима® (ленватиниб мезилат), летрозол, лейковорин кальций, Лейкеран® (хлорамбуцил), лейпролид ацетат, Лейстатин® (кладрибин), Левулан® (аминолевулиновую кислоту), линфолизин® (хлорамбуцил), ЛипоДокс® (доксорубицин гидрохлорид липосомальный), Ломустин, Лонсурф® (трифлуридин и трипирацил гидрохлорид), Лейпрон® (лейпролидацетат), Лейпрон® депо (лейпролидацетат), Лейпрон® Депо-Пед (ацетат леупролида), Линпарза® (олапариб), Маркибо® (липосомальный винкристин сульфат). Матулан® (гидрохлорид прокарбазина), гидрохлорид мехлоретамина, ацетат мегестрола, Мекинист® (траметиниб), мелфалан, мелфалан гидрохлорид, меркаптопурин, месна, Меснекс® (месна), Метазоластон® (темозоламид), метотрексат, метотрексат LPF (метотрексат), метилналтрексон бромид, мексат (метотрексат), мексат-АQ (метотрексат), мидостаурин, митомицин С, митоксантрон гидрохлорид, Митозитрекс® (митомицин С), МОРР, Мозобил® (Преликсафор), Мустарген® (Мехлоретамин гидрохлорид), Мутамицин® (митомицин С), Милеран® (бусульфан), Милосар® (азацитидин), Милотарг® (гемтузумаб озогамицин), паклитаксел, связанный с альбуминовыми наночастицами, Навелбин® (винорелбин тартрат), нецитумумаб, неларабин, Heocap® (циклофосфамид), нератиниб малеат, Нерлинкс® (нератиниб малеат), нетупитант и палоносетрон гидрохлорид, Неуласта® (пегфилграстим), Нейпоген® (Филграстим), Нексавар® (Сорафениб тозилат), Ниландрон® (нилутамиб), нилотиниб, нилутамид, Нинларо® (цитрат иксазомиба), Нирапариб тозилат моногидрат, Ниволумаб, Нолвадекс® (цитрат тамоксифена), Нплат® (ромиплостим), обинутузумаб, Одомзо® (сонидегиб), ОЕРА, офатумумаб, ОFF,

олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, Онкаспар® (пегаспаргазу), ондансетрон гидрохлорид, Онивайд® (иринотекан гидрохлорид липосомный), Онтак® (денилейкин дифтитокс), Опдиво® (ниволумаб), ОРРА, осимертиниб, оксалиплатин, паклитаксель, состав с наночастицами с альбуминстабилизированным паклитакселем, РАD, палбоциклиб, палифермин, палоносетрон гидрохлорид, палоносетрон гидрохлорид и нетупитант, памидронат динатрий, панитумумаб, панобиностат, Параплат® (карбоплатин), Параплатин® (карбоплатин), пазопаниб гидрохлорид, PCV, PEB, пегаспаргазу, пегфилграстим, пегинтерферон Альфа-2b, ПЭГ-Интрон (пегинтерферон альфа-2b), пембролизумаб, пеметрексед динатрий, Перьета® (пертузумаб), пертузумаб, Платинол® (цисплатин), Платинол®-АQ (цисплатин), плериксафор, помалидомид, Помалист® (помалидомид), понатиниб гидрохлорид, Портразза® (нецитумумаб), пралатрексат, прокарбазин гидрохлорид, Пролейкин® (алдеслейкин), Пролиа® (деносумаб), Промакта® (эльтромбопаг оламин), пропранолол гидрохлорид, Провен®ж (сипулейцел-Т), Пуринетол® (меркаптопурин), Пуриксан® (меркаптопурин), дихлорид радия-223, гидрохлорид ралоксифена, рамукирумаб, расбуриказа, R-CHOP, R-CVP, рекомбинантная бивалентная вакцина против вируса папилломы человека (HPV), рекомбинантная девятивалентная вакцина против вируса папилломы человека (HPV), рекомбинантная четырехвалентная вакцина против вируса папилломы человека (HPV), рекомбинантный интерферон альфа-2b, регорафениб, Релистор® (метилналтрексон бромид), R-EPOCH, Ревлимид® (леналидомитрексат), Ревматрекс® (метотрексат), рибоциклиб, R-ICE, Ритуксан® (ритуксимаб), Ритуксан® Хицела (ритуксимаб и гиалуронидазу человека), ритуксимаб, ритуксимаб и гиалуронидазу человека, ролапитант гидрохлорид, ромидепсин, ромиплостим, рубидомицин (даунорубицин гидрохлорид), Рубрака® (рукапариб камсилат), рукапариб камсилат, руксолитиниб фосфат, Ридапт® (мидостаурин), Склерозоль® интраплевральный аэрозоль (тальк), силтуксимаб, сипулейцель-Т, Соматулин® Депо (ланреотид ацетат), сонидегиб, сорафениб тозилат, Спрайсел® (дасатиниб), СТЭНФОРД V, стерильный порошок талька (тальк), Стеритальк® (тальк), Стиварга® (регорафениб), сунитиниб малат, Сутент® (сунитиниб малат), Силатрон® (пегинтерферон альфа-2b), Сильвант® (силтуксимаб), Синрибо® (омацетаксин мепесукцинат), Таблоид® (тиогуанин), ТАС, тафинлар (дабрафениб), Тагриссо® (осимертиниб), тальк, талимоген лахерпарэпвек, цитрат тамоксифена, Тарабин® PFS (цитарабин), Тарцева® (эрлотиниб гидрохлорид), Таргретин® (бексаротен), Тасинья® (нилотиниб), Таксол® (паклитаксел), Таксотере® (доцетаксел), Тецентрик® (атезолизумаб), Темодар® (темозоломид), темозоломид, темсиролимус, талидомид, Таломид® (талидомид), тиогуанин, тиотепа, тисагенуклеус, Толак® (фторурацил -местный), топотекан гидрохлорид, торемифен, Торисел® (темсиролимус), Тотект® (дексразоксан гидрохлорид), ТРF, трабектедин, траметиниб, трастузумаб, Треанда® (бендамустин гидрохлорид), трифлуридин и типирацил гидрохлорид, Тризенокс® (триоксид мышьяка), Тайкерб® (лапатиниб дитозилат), Унитуксин® (динутуксимаб), уридин триацетат, VAC, валрубицин, Валстар® (валрубицин), вандетаниб, VAMP, Варуби® (ролапитант гидрохлорид), Вектибикс® (панитумумаб), VeIP, Велбан® (винбластин сульфат), Велкад® (бортезомиб), Велсар® (винбластин сульфат), вемурафениб, Венкслекста® (венетоклакс), венетоклакс, Верзенио® (абемациклиб), Виадур® (ацетат лейпролида), Видаза® (азацитидин), сульфат винбластина, Винкасар® PFS (винкристин сульфат), винкристин сульфат, винкристин сульфат липосомальный, винорелбин тартрат, висмодегиб, Вистогард® (уридин триацетат), Вораксаз® (глукарпидазу), Вориностат, Вотриент® (пазопаниб гидрохлорид), Виксеос® (даунорубицин гидрохлорид и цитарабин липосомальный), Веллковорин® (лейковорин кальций), Ксалкори® (кризотиниб), Кселода® (капецитабин), XELIRI, XELOX, Эксджива® (Деносумаб), Ксофиго® (дихлорид радия 223), Кстанди® (Энзалутамид), Ервой® (Ипилимумаб), Йескарта® (аксикабтаген цилолейцел), Йонделис® (трабектедин), Залтрап® (зивафлиберцепт), Зарксио® (филграстим), Зеджула® (нирапариб тозилат моногидрат), Зелбораф® (вемурафениб), Зевалин® (ибритумомаб тиуксетан), Зайнкард® (дексразоксан гидрохлорид), зив-афлиберцепт, Зофран® (ондансетрон гидрохлорид) Золадекс® (гозерелин ацетат), золедроновую кислоту, Золинза® (Вориностат), Зомета® (золедроновую кислоту), Зиделиг® (иделализиб), Зикадиа® (церитиниб), Зитига® (Абиратерон Ацетат), Моноклональные антитела - одобренные FDA абциксимаб (реопро), адалимумаб (Хумира®, Амджевита®), адотрастумумаб, эмтанзин (Кадсила®), алефацепт (Амевив®), алемтузумаб (Кэмпас®, Лемтрада®), алирокумаб (Пралуэнт®), атезолизумаб (Тецентрик®), авелумаб (Бавенсио®), базиликсимаб (Симулект®), белимумаб (Бенлиста®), блинатумомаб (Блинцито®), брентуксимаб ведотин (адцентрис), бевацизумаб (Авастин®), безлотоксумаб (Зинплава®), Бродалумаб (Силиз®), Канакинумаб (Иларис®), пандетид капромаба (Простаскин®), Катумаксомаб (Ремоваб®), канакинумаб (Иларис®), цертолизумаб пегол (Симзия®), цетуксимаб (Эрбитукс®), цикситумумаб, даклизумаб (Зенапакс®, Зинбрита®), даратумумаб (Дарзалекс®), деносумаб (Пролиа®, Эксджива®), динутуксимаб (Унитуксин®), дупилумаб (Дупиксент®), дурвалумаб (Имфинзи®), экулизумаб (Солирис®), элотузумаб (Репата®), эфализумаб (Раптива®), эмицизумаб (Гемлибра®), эртумаксомаб (Рексомун®), этарацизумаб (Абегрин®), эволокумаб (Репата®), гемтузумаб (Озотамиксим®), гемтузумаб озогамицин (Милотарг®), гирентуксимаб (Ренкарекс®), голимумаб (Симпони®, Симпони® Ариа), гуселкумаб, ибритумомаб тиуксетан (Зевалин®), идаруцизумаб (Праксбайнд®), имциромаб (Миосцинт®), инфликсимаб/инфлектра (Ремикад®), ипилимумаб (Ервой®), икэкизумаб (Тальтц®), меполизумаб (Босатриа®), натализумаб (Тизабри®), нецитумумаб (Портразза®), ниволумаб (Опдиво®), обилтоксаксимаб, обинутузумаб (Газива®), окрел изумаб (Окревус®), офатумумаб (Арзерра®), оларатумаб (Лартруво®), омализумаб (Ксолар®), паливизумаб (Синагис®, Аббосинагис®), панитумумаб (Вектибикс®), пембролизумаб (Кейтруда®), пертузумаб (Омнитарг®), рамуцирумаб (Цирамза®), ранибизумаб (Луцентис®), расибакумаб, реслизумаб, ритуксимаб (Ритуксан®, Мабтера®), ровелизумаб (ЛейкАррест®), руплизумаб (Антова®), секукинумаб (Козентикс®), силтуксимаб (Сильвант®), тоцилизумаб (Актемра®, РоАктемра®), тоситумомаб (Бексар®), трастузумаб (Герцептин®), трастузумаб эмтансин (Кадцила®), устекинумаб (Стелара®), ведолизумаб (Энтивио®), ПЕРТУЗУМАБ, альфа-интерферон, галиксимаб, гуманизированное антитело SMART против IL-12, динутуксимаб, ореговомаб, эпратузумаб, анти-CD22 рекомбинантный иммунотоксин моксетумомаб пасудотокс, CAT-5001 (ранее SS1P), лабетузумаб, анти-альфа5Вeta1-интегрин, антитело NVS, эфмороктоког альфа, 3f8 (CAS # 339169-93-6), 8H9 MAb, абаговомаб, абитузумаб, абрилумаб, актоксумаб, адекатумумаб, адуанумаб, афасевикумаб, афелимомаб, афутузумаб, алазизумаб пегол, алтумомаб пентетат, аматуксимаб, анатумомаб мафенатокс, анетумаб равтансин, анифролумаб, анрукинзумаб, аполизумаб, арцитумомаб, аскринвакумаб, аселизумаб, атинумаб, аторолимумаб, бапинеузумаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бегеломаб, бенрализумаб, бертилимумаб, бесилесомаб (Сцинтимун®), бициромаб (ФибриСинт®), бимагрумаб, бимекизумаб, биватузумаб мертанзин, блеселумаб, блонтуветмаб (Блонтресс®), блосозумаб, бокоцизумаб, бразикумаб, бриакинумаб, бролуцизумаб, бронтиктузумаб, буросумаб, кабирализумаб, кантузумаб мертанзин, кантузумаб равтансин, каплацизумаб, карлумаб, каротуксимаб, сВ11R96-доксорубициниммуноконъюгат, цеделизумаб, цергутузумаб, амуналеукин, цитатузумаб богатокс, клазакизумаб, кленоликсимаб, кливатусумаб тетраксетан (hPAM4-цид), кодритузумаб, колтуксимаб равтансин, конатумумаб, концизумаб, кренезумаб, кротедумаб, СR6261, дацетузумаб, далотузумаб, даприолизумаб пегол, дектрекумаб, демцизумаб, денинтузумаб мафодотин, депатуксизумаб мафодотин, дерлотуксимаб биотин, детумомаб, диридавумаб, домагрозумаб, дорлимомаб аритокс, дрозитумаб, дулиготумаб, дусигитумаб, экромексимаб, эдобакомаб, эдреколомаб, эфализумаб, эфунгумаб, элделумаб, эльгемтумаб, эльсилимомаб, эмактузумаб, эмибетузумаб, энаватузумаб, энфортумабведотин, энлимомабпегол, эноблитузумаб, энокизумаб, энотикумаб, энситуксимаб, эпитумомабцитуксетан, эпратузумаб, эренумаб, эрлизумаб, этролизумаб, эвинакумаб, эксбивирумаб, фанолесомаб (NeutroSpec), фаралимомаб, фарлетузумаб, фазинумаб, FBTA05 (лимфомун), фелвизумаб, фезакинумаб, фибатузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фиривумаб, фланвотумаб, флетикумаб, фонтолизумаб (HuZAF), форалумаб, форовирумаб, фрезолимумаб, фулранумаб, футуксимаб, галканезумаб, галиксимаб, ганитумаб, гантенерумаб, гавилимомаб, гевокизумаб, глембатумумаб, ведотин, гомиликсимаб, ибализумаб, икрукумаб, иговомаб (Индимацис-125^{тм}), IMAB362, ималумаб, имгатузумаб, ИНТЛАкумаб, индатуксимаб равтансин, индусатумаб ведотин, инбилизумаб, интетумумаб, инолимумаб, инотузумаб озогамицин, иратумумаб, изатуксимаб, итолизумаб, келиксимаб, лабетузумаб (СЕА-цид), лампализумаб, ланаделумаб, ландогрозумаб, лапритуксимаб эмтанзин, лебрикизумаб, лемалесомаб, лендализумаб, лензилумаб, лерделимумаб, лексатумумаб, либивирумаб, лифастузумаб, ведотин, лиглизумаб, лилотомаб сатетраксетан, линтузумаб, лирилумаб, лоделцизумаб, лорвотузумаб мертансин, люкатумумаб, лулизумаб пегол, люмиксимаб, лумретузумаб, MABp1 (Ксилоникс TM), мапатумумаб, маргетуксимаб, маслимомаб, мапатумумаб, маргетуксимаб, маслимомаб, маврилимумаб, матузумаб, метелимумаб, милатузумаб, минретумомаб, мирветуксимаб соравтансин, митумомаб, могамулизумаб, монализумаб, моролимумаб, мотавизумаб (Нумакстм), моксетумомаб пасудотокс, муромонаб-CD3 (ортоклон ОКТ3), наколомаб тафенатокс, намилумаб, нафтумомаб эстафенатокс, наратуксимаб эмтанзин, нарнатумаб, навиксизизумаб, навивумаб, небакумаб, немолизумаб, нерелимомаб, несвакумаб, нимотузумаб (Терацим®, Тералок®), нофетумомаб мерпентан (Верлума®), окаратузумаб, одулимомаб, олокизумаб, онартузумаб, онтукзизумаб, опицинумаб, опортузумаб монатокс, ореговомаб, ортикумаб, отелизизумаб, отлертузумаб, окселумаб, озанезумаб, озорализумаб, пагибаксимаб, памревлумаб, панкомаб, панобакумаб, парсатузумаб, пасколизумаб, пасотуксизумаб, патеклизумаб, патритумаб, пемтумомаб, перакизумаб, пекселизумаб, пидилизумаб, пинатузумаб, ведотин, пинтумомаб, плакулумаб, плозализумаб, погализумаб, полатузумаб, ведотин, понезумаб, презализумаб, приликсимаб, притоксаксимаб, притумумаб, PRO 140, килизумаб, ракотумомаб, радретумаб, рафивирумаб, ралпанцизумаб, рефанезумаб, регавирумаб, рилотумумаб, ринукумаб, ресанкизумаб, ривабазумаб пего, робатумумаб, ролдумаб, ромосозумаб, ритонализумаб, ровальпитузумаб тезирин, сакитузумаб, говитекан, самализумаб, сапелизумаб, сарилумаб, сатумомаб, пандетид, серибантумаб, сетоксаксимаб, севирумаб, сибротузумаб, SGN-CD19A, SGN-CD33A, сифалимумаб, симтузумаб, сиплизумаб, сирукумаб, софитузумаб, ведотин, соланезумаб, солитомаб, сонепцизумаб, сонтузумаб, стамулумаб, сулесомаб (ЛейкоСкан®), сувизумаб, табалумаб, такатузумаб, тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тамтуветмаб, танезумаб, таплитумомаб паптокс, тарестумаб, тефибазумаб (аурексис), телимомаб аритокс, тенатумомаб, тенеликсимаб, теплизумаб, тепотумумаб, тезидолумаб, тетуломаб, тезепелумаб, TGN1412, тицилимумаб, тилдракизумаб, тигатузумаб, тимолумаб, тизотумаб, ведотин, TNX-650, торализумаб, тосатоксумаб, товетумаб, тралокинумаб, TRBS07 (эктомаб), трегализумаб, тремелимумаб, тревогрумаб, тукотузумаб, целмолейкин, тувирумаб, ублитуксимаб, улокуплумаб, урелумаб, уртоксазумаб, утомилумаб, вадастуксимаб талирин, вандортузумаб ведотин, вантиктумаб, вануцизумаб, вапаликсимаб, варлилумаб, вателизумаб, вельтузумаб, вепалимомаб, весенкумаб, висилизумаб (нувион), вобарилизумаб, волоциксимаб, ворсетузумаб мафодотин, вотумумаб (ХумаСПЕКТ®), ксентузумаб, залутумумаб (НиМах-ЕGFr), занолимумаб (НиМах-СD4), затуксимаб, зиралимумаб, аритоксимолибаб, Fab, иммунный к дигоксину (овца), субъединицу рекомбинантного холерного токсина В, дифитокс денилеукин, ранимустин (одобрено в Японии), резиммун (A-dmDT390-bisFv (UCHT1), MOC31PE, BL22, анти-CD22 рекомбинантный иммунотоксин BL22 (CAT-3888) и иммунотоксин CMD-193.

NTLA, в частности NTLA дексаметазон, дозированный в диапазоне от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы вводимой от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии, или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимой от около 12 до 72 ч до введения клеточной терапии, повышает уровни IL-2 и IL-15 в плазме.

NTLA, в частности NTLA дексаметазон, дозированный в диапазоне от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы, или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимый в течение около 72 ч, отдельно или в комбинации со сниженной интенсивностью цитотоксического предварительного кондиционирования может быть полезным для лечения аутоиммунных заболеваний. Для лечения аутоиммунного заболевания АСТ может быть нацелена на иммунные клетки, вызывающие заболевание, с целью уничтожения аутоиммунных распознающих клеток. Кроме того, для аутоиммунных заболеваний АСТ может быть нацелена на Treg, с помощью САR или TCR или экспрессировать антитело к антигену, экспрессируемому специфически или избирательно в области или органе организма, где происходит аутоиммунная атака. Treg могут не исключительно представлять собой к CD4+ Treg, CD4+ CD45RA+Treg, CD4+CD25+CD45RA Treg, FoxP3+Treg, CD4+ CD25 FoxP3 CD152+Treg, CD4+CD25+CD152+Treg, CD8+Treg, CD8+CD28-Treg, CD4+CD25-int/high, CD127low, CTLA4+, GITR+, FoxP3+, CD127low, CD4+CD25- индуцированные Treg или Treg Tuпа I.

"Естественные" регуляторные Т-клетки, первоначально узнаваемые по их конститутивной экспрессии CD4 и CD25, могут быть дополнительно определены по экспрессии фактора транскрипции foxP3 и поверхностного CD152. Их образование и некоторая их супрессивная активность зависят от TGF-бета, и было показано, что они могут индуцировать IDO в соответствующих DC посредством опосредованного CD152 лигирования CD80/86. По-видимому, анергические CD4+ Т-клетки, генерируемые антигенной стимуляцией в отсутствие костимуляции, характеризуются внутренним повышением их порога для антигенной стимуляции, которое может поддерживаться экспрессией убиквитин-лигаз E3, таких как GRAIL, c-cbl и Itch. Анергические клетки могут действовать как регуляторные Т-клетки, конкурируя в местах презентации антигена и адсорбируя стимулирующие цитокины, такие как IL-2. Клетки Tr1 представляют собой индуцированную подгруппу хелперных Т-клеток СD4, которые зависят от IL-10 в отношении их дифференцировки и некоторых их регуляторных свойств. Они не экспрессируют foxP3, но могут экспрессировать маркеры, связанные с клетками Th2 и репрессором GATA (ROG). Как и природные Treg, они экспрессируют высокие уровни поверхностного CD152 и могут вызывать катаболизм IDO и трипофана в соответствующих DC. CD8+ CD28- супрессорные T(Ts)-клетки были впервые охарактеризованы у человека, но недавно также были продемонстрированы у грызунов. Как и клетки Tr1, они индуцируются в присутствии IL-10, и IL-10 может быть вовлечен в подавление костимуляции дендритных клеток и активацию ILT-3 и ILT-4 (в человеческих DC), которые, по-видимому, играют важную роль в презентации антигена, вызывает толерантность дальнейших когорт Т-клеток.

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Тreg подавляют функцию других Т-клеток, чтобы ограничить иммунный ответ. Изменения в количестве и функции Treg были связаны с несколькими аутоиммунными заболеваниями, включая рассеянный склероз, активный ревматоидный артрит и диабет 1 типа. Высокие уровни Treg были обнаружены при многих раковых заболеваниях, включая рак легких, поджелудочной железы и молочной железы. Treg также могут предотвращать противоопухолевые иммунные реакции, что приводит к увеличению смертности.

На сегодняшний день определены два основных класса Treg: Treg CD4 и CD8. Treg CD4 состоят из двух типов: "естественные" Treg (nTreg), которые конститутивно экспрессируют CD25 и FoxP3, и так называемые адаптивные или индуцибельные Treg (iTreg).

Природные Treg происходят из тимуса в виде клеток CD4+ экспрессирующих высокие уровни CD25 вместе с фактором транскрипции (и маркером линии) FoxP3. nTreg представляют около 5-10% от общей популяции CD4+ T-клеток и могут быть впервые обнаружены на одноположительной стадии развития Т-лимфоцитов. Они являются положительно отобранными тимоцитами с относительно высокой авидностью к аутоантигенам (Fehérvari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. Curr Opin Immunol. 2004; 16:203-208.)

Считается, что сигнал развиваться в клетки Treg происходит от взаимодействия между рецептором Т-клетки и комплексом MHC II с собственным пептидом, экспрессируемым на строме тимуса. nTreg по существу не зависят от цитокинов.

Адаптивные или индуцибельные Treg происходят из тимуса как одиночные положительные CD4-

клетки. Они дифференцируются в CD25 и FoxP3-экспрессирующие Treg (iTreg) после адекватной антигенной стимуляции в присутствии родственного антигена и специализированных иммунорегуляторных цитокинов, таких как TGF- β , IL-10 и IL-4. (Chatenoud L, Bach JF. Adaptive human regulatory T cells: myth or reality? J Clin Invest. 2006; 116:2325-2327.)

FoxP3 в настоящее время является наиболее приемлемым маркером для Treg, хотя были сообщения о небольших популяциях FoxP3 Treg. Открытие фактора транскрипции FoxP3 в качестве маркера для Treg позволило ученым лучше определить популяции Treg, что привело к открытию дополнительных маркеров Treg, включая CD127.

NTLA, в частности NTLA дексаметазон, дозированный от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы, или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимой в течение около 72 ч, отдельно или в комбинации с цитотоксическим предварительным кондиционированием пониженной интенсивности, может быть полезным для лечения остаточного заболевания HIV и для лечения лимфом герминативного центра, таких как лимфома Беркитта.

Фолликулярные хелперные СD4 Т-клетки, Т_{FH}, находящиеся в В-клеточных фолликулах в тканях вторичных лимфоидных органов, легко инфицируются вирусом СПИД и являются основным источником персистирующего вируса, несмотря на относительный контроль репликации вируса. Эта стойкость обусловлена, по меньшей мере, частично относительным исключением эффективных противовирусных СD8 Т-клеток из фолликулов В-клеток. Персистенция вируса СПИД у лиц, находящихся под эффективной лекарственной терапией или у тех, у кого виремия контролируется самопроизвольно, остается препятствием для окончательного лечения. Инфицированные фолликулярные хелперные CD4 Т-клетки, Т_{FH}, присутствующие внутри В-клеточных фолликулов, представляют собой основной источник этого остаточного вируса. Хотя эффективные ответы СD8 Т-клеток могут контролировать репликацию вируса в сочетании с медикаментозной терапией или в редких случаях спонтанно, большинство антивирусных СD8 Т-клеток не проникают в В-клеточные фолликулы, а те, которые не способны надежно контролировать репликацию вируса в популяции Т_{FH}. Таким образом, эти участки являются убежищем и резервуаром для размножения вирусов СПИД. В данном документе мы демонстрируем, что инженерия неотобранных CD8 Т-клеток для экспрессии CXCR5, хемокинового рецептора на T_{FH}, связанного с локализацией в В-клеточном фолликуле, перенаправляет их в В-клеточные фолликулы. Лимфодеплеция и уменьшение количества герминативных центров и краевых зон в селезенке приведет к тому, что оставшиеся HIV-инфицированные клетки попадут в кровоток, где они могут быть убиты существующими методами лечения. Латентно инфицированные покоящиеся CD4 Т-клетки были обнаружены в периферической крови, желудочно-кишечном тракте (GI) и лимфатических узлах HIV-1-инфицированных людей и, вероятно, также существуют в других органах, содержащих лимфоидную ткань.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (HAART) позволяет длительно подавлять нагрузки HIV-1 в плазме у инфицированных людей, но вирус низкого уровня сохраняется и восстанавливается после прекращения терапии. Во время HAART этот вирус находится в латентно инфицированных клетках, таких как покоящиеся CD4 Т-клетки, и в клетках других типов, которые могут поддерживать репликацию остаточного вируса. Терапевтическая ликвидация потребует устранения вируса из всех резервуаров.

Лимфома Беркитта - это лимфома герминативного центра, возникающая и развивающаяся во вторичной лимфатической системе, всегда связанная с с-Мус активирующей хромосомной транслокацией. Это один из наиболее быстро растущих видов рака, который может удваиваться каждые 14-18 ч.

Клинические наблюдения за способностью ингибитора тирозинкиназы Брутона ибрутиниба при лечении хронического лимфолейкоза показали, что перераспределение клеток CLL из лимфатической системы в кровоток является механизмом действия, способствующим его преимуществу при CLL. Циркулирующие клетки CLL не являются пролиферативными, причем пролиферация клона ограничена лимфатической микросредой. Следовательно, перераспределение в кровоток уменьшает распространение рака. Аналогичным образом, перераспределение ALL из костного мозга в кровоток также повышает чувствительность к стандартной химиотерапии (Chang BY, Blood 2013 122: 2412-24;).

Среди В-клеточных злокачественных новообразований СLL является наиболее чувствительным к ибрутинибу, и, к сожалению, маловероятно, что ибрутиниб принесет значительную пользу людям, страдающим лимфомой Беркитта и другими лимфомами герминативного центра. Однако тот же результат для перераспределения В-клеточных раков в кровотоке, где они более восприимчивы к химиотерапии и менее пролиферативны, может быть достигнут для лимфом герминативных центров, таких как лимфома Беркитта, с использованием агентов, которые удаляют герминативные центры вторичных лимфоидных органов.

Сообщалось, что глюкокортикоиды оказывают множественные и противоречивые действия на лимфоциты в зависимости от дозы, продолжительности приема и исследуемых видов. Глюкокортикоиды были исследованы как агенты, индуцирующие лимфоцитоз, агенты, которые увеличивают количество циркулирующих лимфоцитов, с 1943 года (для обзора см. Burger JA, Blood 2013 121: 1501-9), как правило, с использованием преднизона от 0,5 до 1 мг/кг, что эквивалентно дозе дексаметазона 0,1-0,2 мг/кг. Высокодозированный метилпреднизон (HDMP), используемый при рефрактерной CLL, напротив, по-

видимому, не вызывают лимфоцитоза при метилпреднизоне, эквивалентном дозе 0,5-1,0 мг/кг, при которой действовал преднизон. Лимфотоксичные стероиды в высоких дозах обычно рассматриваются как около 100 мг в сутки в пересчете на преднизон, что будет эквивалентно дексаметазону в дозе 16 мг, что составляет от около 0,23 до 0,32 мг/кг, и, как мы продемонстрировали, не является дозой NTLA. NTLA дексаметазон не уменьшает герминативные центры у мышей до тех пор, пока не будет введен HED 3 мг/кг. Преднизон не оказывает значительного влияния на массу селезенки или герминативные центры, пока не используется в дозах для мышей более 2,5 мг/кг перорально в течение 13 недель (Yan SX 1 , Acta Pharmacol Sin. 2015 Nov; 36 (11): 1367-76.), доза для человека, которая будет иметь недопустимую активность минералокортикоидов в виде дозы 30 мг в сутки ($\sim 0,48$ - 0,72 мг/кг), считается высокой дозой у пациентов-людей, страдающих волчанкой.

Для лечения лимфомы Беркитта (BL) с помощью стандартных схем химиотерапии, таких как СО-РАDM, преднизон включается в различные циклы, как правило, в дозе 60 мг/м², что преобразуется в 1,62 мг/кг преднизона и эквивалентно дозе дексаметазона 0,3 мг/кг, что не является дозой NTLA. Дексаметазон также используется в клинике для лечения В-клеточных раковых заболеваний, обычно в пероральном режиме суточной дозы 40 мг 4-5 дней или 6 мг/м² в течение 5 дней. При некоторых показаниях, таких как ALL, дексаметазон назначается ежедневно в течение нескольких недель и может быть связан с остеонекрозом, особенно у мальчиков-подростков. Риск остеонекроза может быть в значительной степени устранен с помощью введения дозы дексаметазона через неделю и в особенности может иметь место при ALL из-за режима с аспарагиназой, который является частью лечения ALL (Chang BY, Blood 2013 122: 2412-24).

BL представляет собой агрессивную B-клеточную лимфому, обнаруженную в герминативных центрах селезенки и вторичных лимфоидных органов. Инфекция вируса Эпштейна-Барра (EBV) встречается почти у всех пациентов из Африки с BL, и считается, что хроническая малярия снижает резистентность к EBV, что позволяет ему распространяться. Заболевание типично включает челюсть или другую лицевую кость, дистальную подвздошную кишку, слепую кишку, яичники, почку или молочную железу. Кроме того, BL поражает людей с ослабленным иммунитетом, таких как люди с HIV.

BL подразделяется на три основных клинических варианта: эндемический, спорадический и варианты, связанные с иммунодефицитом, причем эндемический вариант (также называемый "африканский вариант") чаще всего встречается у детей, живущих в эндемичных по малярии регионах мира.

Использование NTLA, которые удаляют герминативные центры, чтобы избирательно направлять BL и другие раковые клетки герминативного центра из герминативных центров в кровоток, где их легче убить химиотерапией или другими агентами, может значительно, безопасно и экономически эффективно улучшить результаты лечения BL.

NTLA, в частности NTLA дексаметазон, дозированный от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы, или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимой в течение около 72 ч, отдельно или в комбинации с уменьшенной интенсивностью цитотоксического предварительного кондиционирования, предпочтительно одного дня дозирования цитотоксического предварительного кондиционирования, может быть полезен для предварительного кондиционирования перед трансплантацией аллогенного или аутологичного костного мозга или трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

Дозы DEX (основание дексаметазона) в примерах в настоящей заявке даны как эквивалентные человеческие дозы (HED). AVM0703 (также называемый АугменСтем^{тм} или ПленаСтем^{тм}) в приведенных примерах представляет собой Dex (основание дексаметазона) в виде дексаметазона натрий фосфата в специализированном буфере.

Конкретные лекарственные средства NTLA, перечисленные ниже в стандартных или новых высоких дозах, могут препятствовать связыванию и накоплению клеточной иммунотерапии во вторичных лимфоидных органах и вызывать лимфодеплецию периферической крови, поскольку они также являются иммуносупрессантами:

Такролимус представляет собой ингибитор кальциневрина, доставляемый как NTLA в виде инъекций или пероральной дозы от около 0,48 мг/кг/сутки до около 10 мг/кг/сутки в течение от около 1 до около 4 недель. Дозы такролимуса, необходимые для NTLA, выше, чем дозы, обычно используемые для утвержденных показаний. Такролимус (Програф™) одобрен при трансплантации почки взрослым. В комбинации с азатиоприном в дозе 0,2 мг/кг/сутки и в сочетании с антагонистом рецептора ММF/IL-2 0,1 мг/кг/сутки при трансплантации печени взрослым в дозе от 0,1 до 0,15 мг/кг/сутки, для детской трансплантации печени в дозе 0,15-0,20 мг/кг/сутки и при трансплантации сердца взрослым 0,075 мг/кг/сутки, что является гораздо более низкими дозами, чем в настоящем изобретении для NTLA. Такролимус подавлял интерлейкин 2. Такролимус Сандоз® одобрен для: Первичной иммуносупрессии у реципиентов аллотрансплантата печени, почек, поджелудочной железы, легких или сердца. ПЕЧЕНЬ: Введение должно начинаться около через 6 ч после завершения операции. При начале пероральной терапии начальную дозу 0,10-0,20 мг/кг/сутки следует вводить в два приема. ПОЧКА, ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА или ПОЧКА-ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: Введение должно начаться через около 6 ч после завершения

операции. При начале пероральной терапии начальную дозу 0,15-0,30 мг/кг/сутки следует вводить в виде двух разделенных доз. СЕРДЦЕ: Введение должно начаться не ранее, чем через 6 ч после завершения операции. При начале пероральной терапии начальную дозу 0,075 мг/кг/сутки следует вводить в виде двух разделенных доз. ЛЕГКИЕ: Введение должно начаться не ранее, чем через 6 ч после завершения операции. При начале пероральной терапии начальную дозу 0,10-0,30 мг/кг/сутки следует вводить в виде двух разделенных доз. Такролимус связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований, особенно лимфом. Такролимус ингибирует функцию нейтрофилов (Suzuki 1993). Ulrich et al (Toxicol Lett 149, 123-31, 2004) показали, что для уменьшения количества герминативных центров требуется от 1 до 4 недель ежедневной дозы FK506 (такролимуса) в дозах от 0,48 мг/кг/сутки до 10 мг/кг/сутки.

Циклоспорин представляет собой иммуносупрессант - циклический полипептид, перорально вводимый в виде NTLA в количестве от около 20 до около 100 мг/кг/сутки в течение от около 7 до около 28 дней. Суточная доза делится на два и вводится каждые 12 ч. Дозы циклоспорина, необходимые для NTLA, обычно выше, чем дозы, обычно используемые для одобренных показаний. Сандиммун® (циклоспорин) одобрен для начальной однократной пероральной дозы 15 мг/кг и должен быть дан за 4-12 ч до трансплантации. Хотя в большинстве клинических испытаний использовалась однократная суточная доза от 14 до 18 мг/кг, немногочисленные центры по-прежнему используют самую высокую дозу, при этом наиболее предпочтительным является нижний предел шкалы. Существует тенденция к использованию даже более низких начальных доз при трансплантации почки в пределах от 10 до 14 мг/кг/сутки. Первоначальная разовая суточная доза продолжается после операции в течение 1-2 недель, а затем снижается на 5% в неделю до поддерживающей дозы от 5 до 10 мг/кг/сутки. Некоторые центры успешно снизили поддерживающую дозу до 3 мг/кг/сутки у отдельных пациентов с трансплантацией почек без видимого увеличения частоты отторжения. Циклоспорин ингибирует функцию нейтрофилов (Suzuki 1993). Если используются концентрации в крови через циклоспорин, целевой диапазон для Неорал® такой же, как и для Сандиммун®. Циклоспорин вызывает значительную нефротоксичность. Moriyama et al (J Vet Med Sci 74, 1487-1491 2012) показали, что для снижения количества герминативных центров требуется от 7 до 28 дней приема циклоспорина в дозе от 20 до 100 мг/кг.

Анакинра (торговое название КИНЕРЕТ®, БиоВитрум, Стокгольм, Швеция) представляет собой рекомбинантный, негликозилированный вариант человеческого IL-1га (RA для антагониста рецептора) поставляется в виде концентрата для инъекций, содержащего около 100 мг каждой единичной дозы, еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Инфликсимаб (торговое наименование РЕМИКАД®, CENTOCOR ORTHO BIOTECH, Хоршем, Пенсильвания) представляет собой моноклональное антитело против фактора некроза опухоли альфа (TNFα). вводят внутривенной инфузией в дозе от около 3 мг/кг до около 10 мг/кг, еженедельно предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Голимумаб (CNTO 148) представляет собой человеческое моноклональное антитело и продается под торговой маркой SIMPONI®, CENTOCOR ORTHO BIOTECH, Хоршем, Пенсильвания. Голимумаб нацелен на TNF-альфа. вводят внутривенной инфузией, подкожной инъекцией один раз в месяц, предпочтительно за 3-6 месяцев до введения клеточной иммунотерапии.

Адалимумаб (ХУМИРА®, ABBOTT LABORATORIES, Северный Чикаго, Иллинойс) является ингибитором TNF, адалимумаб связывается с TNF, не давая ему активировать рецепторы TNF; Адалимумаб был сконструирован из полностью человеческого моноклонального антитела, продаваемого как в предварительно загруженных 0,8 мл шприцах, так и в предварительно загруженных ручках, каждое из которых содержит по 40 мг адалимумаба. Для снижения уровня активности герминативных центров до введения стволовых клеток, по меньшей мере, 40 мг адалимумаба следует вводить еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Цертолизумаб пегол (торговое название СИМЗИЯ®, UCB Inc., Атланта, Джорджия) представляет собой моноклональное антитело, направленное против фактора некроза альфа фактора. Точнее, это пегилированный Fab'-фрагмент гуманизированного моноклонального антитела к ингибитору TNF. Его вводили в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Экулизумаб (торговое название СОЛИРИС®, ALEXION PHARMACEUTICALS, Чешир, Коннектикут) представляет собой моноклональное антитело, направленное против белка комплемента С5. Это антитело блокирует расщепление С5 и останавливает процесс опосредованного комплементом разрушения клеток. Солирис® вводили в виде внутривенной инфузии, вводимой в дозах 600 мг или 900 мг, еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Меполизумаб (предлагаемое торговое название БОСАТРИЯ, GLAXO SMITH KLINE, Кинг-оф-Праша, Пенсильвания) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое распознает интерлейкин-5 (IL-5), вводимый подкожно (SC) в дозе 750 мг каждые четыре недели, предпочтительно в течение от 1 до 6 месяцев до введения клеточной иммунотерапии.

Омализумаб (торговое наименование КСОЛАР®, GENENTECH/NOVARTIS) представляет собой гуманизированное антитело. Омализумаб представляет собой рекомбинантное полученное из ДНК гума-

низированное моноклональное антитело IgG1k, которое селективно связывается с человеческим иммуноглобулином Е (IgE). КСОЛАР® (омализумаб) от 150 до 375 мг вводили SC каждые 2-4 недели, предпочтительно за 4-12 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Нерелимомаб (БЭИИКС®) представляет собой мышиное антитело против TNF и может вводиться в дозе 10 мг/кг подкожно в неделю, предпочтительно в течение 1-3 месяцев до введения клеточной иммунотерапии.

Фаралимомаб представляет собой антитело против TNF мыши и может вводиться в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Элсилимомаб (также известный как B-E8) - это мышиное моноклональное антитело и иммуносупрессант, блокирующий интерлейкин 6. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Лебрикизумаб (GENENTECH, Южный Сан-Франциско, Калифорния) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое предназначено для специфического связывания с IL-13 и может вводиться в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Устекинумаб (экспериментальное название CNTO 1275, фирменное коммерческое название CTE-ЛАРА®, CENTOCOR) - человеческое моноклональное антитело. Он направлен против интерлейкина 12 и интерлейкина 23, природных белков, которые регулируют иммунную систему и иммуноопосредованные воспалительные заболевания. 2 инъекции, с интервалом в один месяц, 90 или 45 мг, предпочтительно, за 2 месяца до введения клеточной иммунотерапии.

Эфализумаб (торговое название РАПТИВА®, GENENTECH, MERCK SERONO) представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело. Эфализумаб связывается с субъединицей CD11a 1-го антигена, ассоциированного с функцией лимфоцитов. Согласно настоящему изобретению его можно вводить один раз в неделю подкожной инъекцией в дозе 20 мг/кг, предпочтительно в течение 3-4 недель перед введением клеточной иммунотерапии.

Эрлизумаб, также известный как rhuMAb, представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, разработанное GENENTECH в партнерстве с ROCHE. Согласно настоящему изобретению его можно вводить один раз в неделю подкожной инъекцией в дозе 20 мг/кг, предпочтительно в течение 3-4 недель перед введением клеточной иммунотерапии. Лекарственное средство работает, блокируя фактор роста в кровеносных сосудах. В частности, эрлизумаб нацелен на CD18 и интегрин LFA-1.

Пасколизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против IL-4. Согласно настоящему изобретению его можно вводить один раз в неделю подкожной инъекцией в дозе 20 мг/кг, предпочтительно в течение 3-4 недель перед введением клеточной иммунотерапии.

Люмиксимаб (BIOGEN IDEC) представляет собой моноклональное антитело, которое нацелено на CD23. Согласно настоящему изобретению его можно дозировать в дозах от 50 мг/м^2 до 450 мг/м^2 , до 500 мг/m^2 еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии. Лекарственное средство представляет собой химерное антитело от Macaca irus и Homo sapiens.

Тенеликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, связывающееся с иммуностимулирующим белком CD40. Согласно настоящему изобретению его можно вводить один раз в неделю подкожной инъекцией в дозе 20 мг/кг, предпочтительно в течение 3-4 недель перед введением клеточной иммунотерапии.

Торализумаб (IDEC 131, IDEC Pharmaceuticals Corporation) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к IL-6. Согласно настоящему изобретению его можно вводить один раз в неделю подкожной инъекцией в дозе 20 мг/кг, предпочтительно в течение 3-4 недель перед введением клеточной иммунотерапии.

Азелизумаб представляет собой анти-CD62L, вводимый путем внутривенной инфузии в дозах от 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг и 2,0 мг/кг еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Гавилимомаб - это мышиное моноклональное антитело (также известное как ABX-CBL, разработанное ABGENIX. Оно связывается с антигеном CD147. Согласно настоящему изобретению его можно вводить внутривенно в дозе 20 мг/кг в неделю, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

ВG9588, гуманизированный анти-CD40L, вводимый в дозе 20 мг/кг еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии. Введение антител к CD154, также называемого лигандом CD40 или CD40L, представляет собой белок, который преимущественно экспрессируется на активированных Т-клетках и является представителем суперсемейства молекул TNF. Этот белок связывается с CD40 на антигенпрезентирующих клетках (APC), что приводит к множеству эффектов в зависимости от типа клеток-мишеней. В общем, CD40L играет роль костимулирующей молекулы и индуцирует активацию в APC в связи со стимуляцией рецептора Т-клеток молекулами МНС на APC. Всего CD40L имеет трех партнеров по связыванию: CD40, интегрин α5β1 и αIIbβ3.

(Hu5c8) 5c8, моноклональное антитело, которое связывает CD154 (лиганд CD40), таким образом блокируя взаимодействие между CD40 и CD154, вводимое в дозе 20 мг/кг еженедельно, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Белимумаб (зарегистрированное название БЕНЛИСТА®, ранее известное как ЛимфоСтат-Б), является полностью человеческим моноклональным антителом, которое специфически распознает и ингибирует биологическую активность стимулятора В-лимфоцитов (BLyS), также известного как фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF)) HUMAN GENOME SCIENCES. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Бертилимумаб - это человеческое моноклональное антитело, которое связывается с эотаксином-1 (iCo Therapeutics Inc., Ванкувер, Британская Колумбия). Согласно настоящему изобретению его вводили в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Натализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против молекулы клеточной адгезии $\alpha 4$ -интегрина. Он продается совместно Biogen Idec и Elan как ТИЗАБРИ®, и ранее назывался антегрен. Натализумаб вводили в дозе 300 мг, вводимой внутривенно в течение около одного часа каждые 4 недели, предпочтительно за 1-6 месяцев до введения клеточной иммунотерапии.

Тоцилизумаб или альтизумаб, разработанные компанией Hoffmann-La Roche и Chugai под торговыми названиями АКТЕМРА® и POAКТЕМРА®, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-6 (IL-6R). Согласно настоящему изобретению его можно вводить путем внутривенных инфузий в дозе 8 мг/кг, предпочтительно в неделю в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Одулимомаб представляет собой мышиное моноклональное антитело, направленное против альфацепи белка антигена 1, ассоциированного с функцией лимфоцитов, которое участвует в иммунных реакциях. Его вводили 10 мг/кг активного лекарственного средства еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Аторолимумаб является мышиным моноклональным антителом, направленным против резусфактора. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Фонтолизумаб (торговое наименование $Xy3A\Phi$ ®, PDL Biopharma) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против интерферона гамма. Согласно настоящему изобретению его можно вводить внутривенно в дозе фонтолизумаба, равной 4,0 мг/кг или 10,0 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Гантенерумаб является анти-бета-амилоидным моноклональным антителом (ROCHE). Его вводили в дозе 10 мг/кг активного лекарственного средства еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Гомиликсимаб представляет собой моноклональное антитело, которое нацелено на низкоаффинный IgE-рецептор (FcɛRII или CD23). Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Моролимумаб является человеческим моноклональным антителом против человеческого резусфактора. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Пекселизумаб представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент моноклонального антитела, нацеленного на компонент 5 системы комплемента. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Реслизумаб (CEPTION THERAPEUTICS Inc) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против IL-5. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в виде инфузии в предпочтительной дозе реслизумаба 3,0 мг/кг еженедельно, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Ровелизумаб, также известный как ЛЕЙКАРРЕСТ® и Hu23F2G, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD11/CD18, которое подавляет лейкоциты. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Тализумаб (TNX-901) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, разрабатываемое компанией TANOX в Хьюстоне, Техас. Он был разработан для специфического воздействия на иммуноглобулин Е (или IgE) и В-лимфоциты, экспрессирующие IgE, без связывания с IgE, уже связанным с рецепторами IgE на тучных клетках и базофилах. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг в неделю, предпочтительно в течение 3-4 недель до введения клеточной иммунотерапии.

Омализумаб является моноклональным антителом против IgE, разработанным TANOX, NOVARTIS и GENENTECH. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг, предпочтительно

за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Вапаликсимаб является химерным моноклональным антителом против VAP-1. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Вепалимомаб представляет собой мышиное моноклональное антитело против VAP1 (белка сосудистой адгезии 1). Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Этанерцепт (торговое наименование ENBREL®, AMGEN, Таузанд-Окс, Калифорния) - это лекарственное средство, который лечит аутоиммунные заболевания, воздействуя на фактор некроза опухоли (TNF, часть иммунной системы), действуя в качестве ингибитора TNF. Этанерцепт можно вводить подкожно (п.к.) в дозе 25 мг или 50 мг от одного до трех раз в неделю, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Пегсунерцепт представляет собой рецептор пегилированного растворимого фактора некроза опухолей. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в предпочтительной дозе 9 мг/кг подкожно, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Афлиберцепт представляет собой белок, состоящий из сегментов внеклеточных доменов рецепторов 1 (VEGFR1) и 2 (VEGFR2) сосудистого эндотелиального фактора роста человека, слитых с константной областью (Fc) человеческого IgG1 с потенциальной антиангиогенной активностью, и совместно разрабатывается SANOFI-AVENTIS и REGENERON Pharmaceuticals. Афлиберцепт (VEGF Trap), антиангиогенный агент, представляет собой гибридный белок, специально разработанный для связывания всех форм сосудистого эндотелиального фактора роста-А (называемого VEGF-A). Кроме того, афлиберцепт связывает фактор роста плаценты (PLGF), который также участвует в ангиогенезе опухоли. Афлиберцепт можно вводить путем инъекции или внутривенной инфузии в предпочтительных дозах 2 мг на килограмм (мг/кг) или 4 мг/кг, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Алефацепт (торговое название АМЕВИВ®, ASTELLAS Pharma US, Inc. Дирфилд, Иллинойс 60015) представляет собой гибридный белок: он объединяет часть антитела с белком, который блокирует рост некоторых типов Т-клеток. Алефацепт представляет собой иммуносупрессивный димерный слитый белок, который состоит из внеклеточной CD2-связывающей части человеческого антигена-3 (LFA-3), связанного с функцией лимфоцитов, связанной с частью Fc (домены шарнира, CH2 и CH3) человеческого IgG1. Предпочтительная дозировка составляет либо 7,5 мг в/в, либо 15 мг в/м в неделю, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

Рилонацепт, также известный как ловушка IL-1 (продается под торговым названием APKAЛИСТ®), представляет собой димерный слитый белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого рецептора интерлейкина-1 и домена FC человеческого IgG1, который связывает и нейтрализует IL-1h. Лечение следует начинать с нагрузочной дозы 320 мг, доставляемой в виде двух, 2 мл, подкожных инъекций по 160 мг каждая, вводимых в один и тот же день в два разных места, еженедельно, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии. Педиатрические пациенты в возрасте от 12 до 17 лет: лечение следует начинать с нагрузочной дозы 4,4 мг/кг, максимум до 320 мг, доставляемой в виде одной или двух подкожных инъекций с максимальным объемом одной инъекции 2 мл, предпочтительно 3-4 дней до введения клеточной иммунотерапии. Произведено REGENERON.

Дацетумузаб (также известный как SGN-40 или huS2C6, SEATTLE GENETICS, Inc.) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD40. Антиген CD40 высоко экспрессируется при большинстве гематологических злокачественных опухолей линии В, включая множественную миелому, неходжкинскую лимфому и хронический лимфолейкоз. CD40 также обнаружен на многих типах солидных опухолей, включая рак мочевого пузыря, почек и яичников, а также на клетках, которые играют роль в иммунологических нарушениях. Его вводили в предпочтительной дозе 10 мг/кг активного лекарственного средства еженедельно, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии.

HCD122 является полностью человеческим антагонистическим моноклональным антителом против CD40. CD40 представляет собой рецептор клеточной поверхности, который играет ключевую роль в иммунных реакциях, а также в росте клеток и передаче сигналов выживания, благодаря его активации лигандом CD40 (CD40L). Он обычно сверхэкспрессируется и активируется при В-клеточных злокачественных новообразованиях. Согласно настоящему изобретению его можно вводить в дозе 10 мг/кг активного лекарственного средства еженедельно, предпочтительно за 3-4 недели до введения клеточной иммунотерапии. Это было разработано XOMA/NOVARTIS ONCOLOGY.

Дефицит аденозиндеаминаз также приведет к уменьшению образования активных герминативных центров и будет вызывать лимфодеплецию, как и агенты, которые запускают накопление дезокси $AT\Phi$ (J Immunol 171: 5562-5570, 2003). Точно так же агенты, которые усиливают экспрессию или активируют ССR7, приводят к уменьшению образования активных герминативных центров и вызывают лимфодеплецию.

Из всех раскрытых иммуносупрессантных иммуномодуляторов средство, содержащее дексамета-

зон, которое можно вводить в дозе от около 3,0 до около 12,0 мг дексаметазона на основание/кг массы тела от около 12 до 72 ч перед введением клеточной иммунотерапии, наиболее предпочтительно вводить при доза от около 6,0 до 12,0 мг/кг является наиболее предпочтительным методом лимфодеплеции и предотвращения связывания клеточной иммунотерапии во вторичных лимфоидных органах, чтобы они оставались в кровотоке, где они могут находить и участвовать в уничтожении раковых, опухолевых клеток или клеток, вызывающих аутоиммунные расстройства, или инфекции из-за длительного биологического периода полувыведения дексаметазона, короткого фармакокинетического периода полувыведения и ограниченного отсутствием токсичности.

Определения.

Определения, используемые для описания воплощений изобретения.

Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC), также называемая антителозависимой клеточной цитотоксичностью, представляет собой механизм клеточной иммунной защиты, посредством которого эффекторная клетка иммунной системы активно лизирует клетку-мишень, чьи антигены на поверхности мембраны были связаны специфическими антителами. Тип иммунной реакции, при которой клетка-мишень или микроб покрываются антителами и уничтожаются определенными типами лейкоцитов. Лейкоциты связываются с антителами и выделяют вещества, которые убивают клеткимишени или микробы. Также называется антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью и антителозависимой клеточной цитотоксичностью. Антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (ADCC) - это уничтожение покрытой антителом клетки-мишени цитотоксической эффекторной клеткой через нефагоцитарный процесс, характеризующийся высвобождением содержимого цитотоксических гранул или экспрессией молекул, индуцирующих гибель клеток. АDCC запускается при взаимодействии антител, связанных с мишенью (принадлежащих к классам IgG или IgA или IgE), с некоторыми рецепторами Fc (FcR), гликопротеинами, присутствующими на поверхности эффекторных клеток, которые связывают область Fc иммуноглобулинов (Ig). Эффекторные клетки, которые опосредуют ADCC, включают клетки естественных киллеров (NK), моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и дендритные клетки. АДСС представляет собой быстрый эффекторный механизм, эффективность которого зависит от ряда параметров (плотность и стабильность антигена на поверхности клеткимишени; аффинность антител и аффинность связывания FcR). ADCC с участием человеческого IgG1, наиболее используемого подкласса IgG для терапевтических антител, сильно зависит от профиля гликозилирования его Fc-части и от полиморфизма Fcy-рецепторов.

Опосредуемая комплементом цитотоксичность (CMC): СМС представляет собой механизм, посредством которого покрытые антителами клетки-мишени рекрутируют и активируют компоненты каскада комплемента, приводя к образованию комплекса мембранной атаки (MAC) на поверхности клетки и последующему лизису клеток.

Биологический механизм лимфодеплеции означает индукцию запрограммированной гибели клеток через апоптоз или некроптоз или пироптоз, аутофагию или онкоз. Различные стимулы могут вызывать неапоптотическую форму гибели клеток, называемую некроптозом, которая возникает, когда каспазы, необходимые для апоптоза, ингибируются. Пироптоз является каспаззависимой формой запрограммированной гибели клеток, которая во многих отношениях отличается от апоптоза. В отличие от апоптоза, это зависит от активации каспазы-1 или каспазы-11 (каспаза-5 у человека). Аутофагия является лизосомозависимым процессом.

Апоптоз: форма гибели клеток, при которой запрограммированная последовательность событий приводит к уничтожению клеток без выброса вредных веществ в окружающую область. Апоптоз играет решающую роль в развитии и поддержании здоровья организма, удаляя старые клетки, ненужные клетки и нездоровые клетки.

Термин "и/или", используемый в данном документе, следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с или без другого. Таким образом, термин "и/или", используемый в фразе, такой как "А и/или В", предназначен для включения в него "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогичным образом, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В, и С; А, В, или С; А или С; А или С; А и С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Термин "около", когда он относится к измеряемому значению, такому как величина или временная длительность и тому подобное, относится к вариациям +/- 20% или +/- 10%.

"Введение" относится к физическому введению агента объекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения для композиций, раскрытых в данном документе, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза "парентеральное введение" в контексте настоящего описания означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкап-

сулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекции и инфузии, а также электропорацию in vivo. В некоторых воплощениях композицию вводили непарентеральным путем, например, перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный.

Фармакологическая доза - это доза, намного превышающая нормальные уровни в организме.

Используемый в данном документе "противоопухолевый эффект" относится к биологическому эффекту, который может представлять собой уменьшение объема опухоли, уменьшение количества опухолевых клеток, уменьшение пролиферации опухолевых клеток, уменьшение количества метастазов, увеличение общей или безрецидивной выживаемости, увеличение продолжительности жизни или улучшение различных физиологических симптомов, связанных с опухолью. Противоопухолевый эффект может также относиться к предотвращению возникновения опухоли, например, вакцинацией.

Терапевтический агент представляет собой агент, который повышает эффективность клеточной иммунотерапии по сравнению с клеточной иммунотерапией без указанного терапевтического агента.

Термин "аутологичный" относится к любому материалу, полученному от того же индивида, которому он позднее должен быть повторно представлен, независимо от того, является ли индивид человеком или другим животным.

Термин "аллогенный" относится к любому материалу, полученному от одного индивидуума, который затем вводится другому индивидууму того же вида, независимо от того, является ли человек человеком или другим животным.

Термин дексаметазон (также называемый Dex) не относится исключительно к любому составу, будь то жидкий раствор, жидкая суспензия, пероральный раствор, форма таблетки, форма таблетки, растворенная в жидкости, содержащей активный ингредиент дексаметазон, в форме для инъекций, гелеобразный состав, пластырь или любой состав, содержащий активный ингредиент дексаметазон.

Термин агенты, модулирующие глюкокортикоидные рецепторы, не только относится к агонистам глюкокортикоидных рецепторов или модуляторам глюкокортикоидных рецепторов, включая, без ограничения указанным: соединение А [CpdA; (2-((4-ацетофенил)-2-хлор-N-метил) этиламмоний хлорид)] и N-(4-метил-1-оксо-1H-2,3-бензоксазин-6-ил)-4-(2,3-дигидробензофуран-7-ил)-2-гидрокси-2-(трифторметил)-4-метилпентанамид (ZK216348), AL-438, Mapracorat, LGD-5552, RU-24858, Fosdagrocorat, PF-802, соединение 10, MK5932, C108297, LGD5552 и ORG 214007-0.

Иммунотоксины - это белки, которые содержат токсин вместе с антителом или фактором роста, который специфически связывается с клетками-мишенями. Иммунотоксины создаются путем химического конъюгирования антитела с токсином целого белка, лишенного его естественного связывающего домена. Иммунологические белки, которые меньше моноклональных антител (MoAb), такие как факторы роста и цитокины, также были химически конъюгированы и генетически слиты с белковыми токсинами. Токсины, используемые в иммунотоксиновых конструкциях, происходят из бактерий, грибов и растений и в большинстве своем действуют путем ингибирования синтеза белка. Бактериальные токсины, обычно используемые в иммунотоксинах, включают токсин дифтерии (DT) и экзотоксин - токсин из Pseudomonas (PE). Растительные токсины, используемые в иммунотоксинах, включают А-цепь рицина (RTA) и белки, инактивирующие рибосомы (RIP), гелонин, противовирусный белок фитолакки и додекандрон. Поскольку это фермент, одна молекула токсина может воздействовать на многие молекулы субстрата, оказывая разрушительное воздействие на клетку. Токсины, такие как дифтерийный токсин (DT) и экзотоксин Pseudomonas (PE) предотвращает синтез белка, воздействуя на фактор удлинения 2 (EF-2).

Используемый в данном документе термин системная инъекция не исключительно относится к пути введения, который быстро, в течение нескольких секунд или нескольких часов, приводит к циркулирующим уровням клеточной иммунотерапии, и не исключительно относится к внутривенному, внутриобрюшинному, подкожному, через слизистую оболочку носа, лингвальному, с помощью бронхоскопии, внутривенному, внутриартериальному, внутримышечному, внутриглазному, внутристриарному, подкожному, внутрикожному, дермальным пластырем, кожным пластырем, пластырем, в спинномозговую жидкость, в воротную вену, в мозг, в лимфатическую систему, внутриплевральному, ретроорбитальному, внутрикожному, в селезенку, внутрилимфатическому путям введения, среди прочего.

Используемый в данном документе термин "участок инъекции" не исключительно относится к внутриопухолевым или внутриорганным участкам, например, в почке, печени, поджелудочной железе, сердце, легком, головном мозге, селезенке или глазе, внутримышечным, внутриглазным, внутристриарным, внутрикожным путем, с помощью кожного пластыря, пластыря, в спинномозговую жидкость, в мозг, среди прочего.

Используемый в данном документе термин "химерный(ые) антигенный(ые) рецептор(ы)" (САR) не исключительно относится к конструкциям, которые содержат антигенсвязывающий домен антитела, слитый с сильным доменом активатора Т-клеток. Т-клетки, модифицированные конструкцией САR, могут связываться с антигеном и стимулироваться для атаки на связанные клетки. Искусственные Т-клеточные рецепторы (также известные как химерные Т-клеточные рецепторы, химерные антигенные рецепторы, которые (САR)) представляют собой сконструированные рецепторы, которые

прививают произвольную специфичность иммунной эффекторной клетке. Рецепторы называются химерными, потому что они состоят из частей из разных источников.

Используемый в данном документе термин "лимфодеплеция" не исключительно относится к уменьшению количества лимфоцитов в периферической крови, не вызывая перераспределения лимфоцитов в другой орган, такой как костный мозг, тимус, лимфатические узлы, легкое или селезенка или другой орган.

Используемый в данном документе термин "цитотоксическое лимфодеплеция" относится к уменьшению количества лимфоцитов в периферической крови посредством механизма ADCC, CMC или прямого лизиса или цитотоксической элиминации лимфоцитов.

Термины "клеточная иммунотерапия", "адаптивная клеточная иммунотерапия", "адаптивная клеточная терапия" (АСТ) или клеточная иммунотерапия или клеточная терапия, используемые в данном документе, не исключительно относятся к методам лечения, которые включают клетку, используемую для борьбы с заболеваниями иммунной системы или клетку из иммунной линии, которая непосредственно борется с такими заболеваниями, как раковые заболевания, аутоиммунные заболевания и инфекции определенными вирусами. Клеточная иммунотерапия может быть из аутологичного или аллогенного источника. В предпочтительных воплощениях адоптивная иммунотерапия, используемая в способах, раскрытых в данном документе, может представлять собой адоптивную Т-клеточную иммунотерапию, т.е. "Т-клеточную терапию".

Используемый в данном документе термин "предварительное кондиционирование" относится к подготовке пациента с помощью цитотоксического лимфодеплетирующего агента или NTLA перед ACT.

Термин иммунотерапия, также называемый биологической терапией, в том смысле, в котором он используется в данном документе, относится не только к типу лечения ракового заболевания, аутоиммунного заболевания или инфекции, предназначенному для усиления естественных защитных сил организма для борьбы с раковым заболеванием, аутоиммунным заболеванием или инфекцией. В ней используются вещества, вырабатываемые организмом или в лаборатории, для улучшения или восстановления функций иммунной системы. Термин "иммунотерапия" относится к лечению объекта, пораженного или подвергающегося риску заболевания или рецидива заболевания, способом, включающим индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунного ответа. Примеры иммунотерапии включают, без ограничения указанным, Т-клеточную терапию. Т-клеточная терапия может включать адоптивную Теклеточную терапию, иммунотерапию опухолевыми лимфоцитами (TIL), аутологическую клеточную терапию, инженерную аутологичную клеточную терапию (еАСТ) и аллогенную трансплантацию Т-клеток. Однако специалист в данной области техники должен понимать, что раскрытые в данном документе способы кондиционирования улучшат эффективность любой трансплантированной Т-клеточной терапии. Примеры Т-клеточной терапии описаны в патентных публикациях США №№ 2014/0154228 и 2002/0006409, пат. США № 5728388 и международной публикации № WO 2008/081035.

Используемый в данном документе термин "иммунная модуляция" не только относится к раковому заболеванию, аутоиммунному заболеванию или инфекции, к ряду процедур, направленных на использование иммунной системы пациента для достижения контроля опухоли, аутоиммунитета, вызванного клетками вызывающего клеточный или вирусов, стабилизации и потенциальной эрадикации болезни.

Используемый в данном документе термин иммуномодулятор не только относится к химическому агенту (например, дексаметазону) или биологическому агенту (например, ХУМИРА® и ритуксимабу), который модифицирует иммунный ответ или функционирование иммунной системы (например, путем стимуляции образования антител) или ингибирования активности лейкоцитов). Традиционные иммуномодулирующие лекарственные средства, которые являются иммуносупрессантами, не исключительно относятся к глюкокортикоидам, ингибиторам кальциневрина, антиметаболитам и алкилирующим агентам. Антиметаболиты не исключительно относятся к аналогам топурина (например, азатиоприн и микофенолат мофетил), но и к антагонистам фолата (например, метотрексат и дапсон).

Иммуносупрессоры (также называемые иммуносупрессантами) могут быть химическими или биологическими агентами, которые могут подавлять или предотвращать иммунный ответ. Например, антагонисты CD26 и дексаметазона являются иммуносупрессантами. NTLA, используемые в данном изобретении, могут быть NTLA-иммуносупрессантами.

Используемый в данном документе термин "Т-клеточная терапия" не исключительно относится к иммунным клеткам или антителам, которые могут продуцироваться в лаборатории в строго контролируемых условиях и затем назначаться пациентам для лечения таких заболеваний, как раковое заболевание, аутоиммунитет или инфекция. Т-клеточная терапия представляет собой тип иммунотерапии, и она включает взятие собственных иммунных клеток пациента, в частности лейкоцитов, называемых Т-клетками, и перепрограммирование их для атаки на опухоли.

Т-клетки иммунотерапии могут поступать из любого источника, известного в данной области. Например, Т-клетки можно дифференцировать in vitro от популяции гемопоэтических стволовых клеток, или Т-клетки можно получить от субъекта. Т-клетки могут быть получены, например, из мононуклеарных клеток периферической крови, костного мозга, ткани лимфатического узла, пуповинной крови, ткани тимуса, ткани из места инфекции, асцита, плеврального выпота, ткани селезенки и опухолей. Кроме

того, Т-клетки могут быть получены из одной или нескольких линий Т-клеток, доступных в данной области. Т-клетки также могут быть получены из единицы крови, взятой у субъекта, с использованием любого количества методик, известных специалисту в данной области, таких как разделение на FICOLL™ и/или аферез. Дополнительные способы выделения Т-клеток для Т-клеточной терапии раскрыты в патентной публикации США № 2013/0287748, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

Термин "сконструированная аутологичная клеточная терапия", который можно сокращенно обозначить как "еАСТтм", также известная как адоптивный перенос клеток, представляет собой процесс, посредством которого забираются собственные Т-клетки пациента и впоследствии генетически изменяются для распознавания и нацеливания одного или нескольких антигенов, экспрессируемых на клеточной поверхности одной или нескольких специфических клеток рака или злокачественных новообразований. Тклетки могут быть сконструированы для экспрессии, например, химерных антигенных рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR). CAR-положительные (+) Т-клетки сконструированы для экспрессии внеклеточного одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv) со специфичностью к конкретному опухолевому антигену, связанному с внутриклеточной сигнальной частью, содержащей костимулирующий домен и активирующий домен. Костимулирующий домен может быть получен, например, из CD28, а активирующий домен может быть получен, например, из CD3-дзета. В определенных воплощениях CAR имеет два, три, четыре или более костимулирующих доменов. CAR scFv может быть предназначен для нацеливания, например, на CD19, который представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый клетками в линии В-клеток, включая все нормальные В-клетки и В-клеточные неоплазии, включая, без ограничения указанным, NHL, CLL и не Т-клетка ALL. Пример CAR Т-клеточных терапий терапии и конструкций описан в патентных публикациях США №№ 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309 и 2014/0050708, и эти источники включены ссылкой во всей их полноте.

Термины "кондиционирование" и "предварительное кондиционирование" используются в данном документе взаимозаменяемо и указывают на подготовку пациента или животного, нуждающегося в Т-клеточной терапии, для подходящего состояния. Кондиционирование, используемое в настоящем документе, включает, без ограничения указанным, уменьшение числа герминативных центров и краевых зон, уменьшение количества эндогенных лимфоцитов, удаление стока цитокинов, повышение уровня в сыворотке одного или нескольких гомеостатических цитокинов или провоспалительных факторов, усиление эффекторной функции Т-клеток, вводимых после кондиционирования, усиление активации и/или доступности антигенпрезентирующих клеток или любой их комбинации перед Т-клеточной терапией.

Термин "адоптивная иммунотерапия" или "клеточная адоптивная иммунотерапия", при использовании в данном документе, не только относится к иммунным клеткам, которые собираются у пациента (аутологичного или аутогенного) или донора (аллогенного), родственного или неродственного, и выращенного в лаборатории. Это увеличивает количество иммунных клеток, которые способны убивать раковые клетки, вызывать аутоиммунные клетки или бороться с инфекциями. Эти иммунные клетки возвращаются пациенту, чтобы помочь иммунной системе бороться с болезнью. Это также называется клеточной адоптивной иммунотерапией. Иммунная клетка может представлять собой Т-клетку и/или другую клетку иммунной системы, не исключительно относящуюся к макрофагам, моноцитам, дендритным клеткам, нейтрофилам, гранулоцитам, фагоцитам, тучным клеткам, базофилам, тимоцитам или врожденным лимфоидным клеткам, или любой их комбинации.

Термин "агонист", используемый в данном документе, не исключительно относится к любому объекту, который активирует специфический рецептор или нижестоящий сигнальный путь, необходимый для опосредования эффекта (ов) рецептора. Агонисты могут не исключительно представлять собой, без ограничения указанным, антитела, фрагменты антител, растворимые лиганды, малые молекулы, циклические пептиды, сшивающие агенты.

Используемый в данном документе термин "антагонист" не только относится к любому объекту, который препятствует связыванию встречной структуры (структур) рецептора или активации специфического рецептора или нижестоящего сигнального пути, необходимого для опосредования действия (эффектов) рецептора. Антагонисты могут не исключительно представлять собой, без ограничения указанным, антитела, фрагменты антител, растворимые лиганды, рецепторы слияния Fc, химерные рецепторы, малые молекулы, циклические пептиды, пептиды.

Используемый в данном документе термин "ингибитор" не исключительно относится к любому объекту, который уменьшает целевой эффект конкретного рецептора. Ингибиторы могут представлять собой малые молекулы, антисмысловые агенты, нуклеиновые кислоты, включая siRNA и microRNA.

Используемый в данном документе термин "лимфоцит" включает клетки-киллеры (NK), Т-клетки или В-клетки. NK-клетки представляют собой тип цитотоксических (клеточно-токсичных) лимфоцитов, которые представляют собой основной компонент врожденной иммунной системы. NK-клетки устраняют опухоли и клетки, зараженные вирусами. Он работает через процесс апоптоза или программированной гибели клеток. Их назвали "естественными киллерами", потому что они не требуют активации, чтобы убить клетки. Т-клетки играют основную роль в клеточно-опосредованном иммунитете (без участия

антител). Их Т-клеточные рецепторы (ТСR) дифференцируют их от других типов лимфоцитов. Тимус, специализированный орган иммунной системы, в первую очередь отвечает за созревание Т-клеток. Существует шесть типов Т-клеток, а именно: хелперные Т-клетки (например, CD4+ клетки), цитотоксичные Т-клетки (также известные как TC, цитотоксичные Т-лимфоциты, CTL, Т-киллерные клетки, цитолитические Т-клетки, CDS+ Т-клетки или Т-клетки-киллеры), Т-клетки памяти ((i) стволовые Т scM - клетки памяти, такие как наивные клетки, являются CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+(L-селектин), CD27+, CD28+ и IL-7Ra+, но они также экспрессируют большое количество CD95, IL-2R~, CXCR3 и LFA-1 и показывают многочисленные функциональные признаки, характерные для клеток памяти); (іі) клетки ТсМ центральной памяти экспрессируют L-селектин и CCR7, они секретируют IL-2, но не IFNy или IL-4, и (iii) ТсМ-клетки эффекторной памяти при этом не экспрессируют L-селектин или ССЯ 7 но вырабатывают эффекторные цитокины, такие как IFNy и IL-4), регуляторные Т-клетки (Treg, супрессорные Тклетки или CD4+ CD25 регуляторные Т-клетки), Т-клетки естественные киллеры (NKT) и Т-клетки гамма дельта. В-клетки, с другой стороны, играют главную роль в гуморальном иммунитете (с участием антител). Он вырабатывает антигела и антигены и выполняет роль антигенпрезентирующих клеток (АРС) и превращается в В-клетки памяти после активации взаимодействием антигена. У млекопитающих незрелые В-клетки образуются в костном мозге, откуда происходит его название.

Термин "аутологичный" относится к любому материалу, полученному от того же индивида, которому он позднее будет повторно введен.

Термин "аллогенный" относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида, что и индивидуум, которому этот материал вводится. Говорят, что два или более индивидуумов являются аллогенными по отношению друг к другу, когда гены в одном или нескольких локусах не идентичны. В некоторых аспектах аллогенный материал от особей одного и того же вида может быть достаточно непохож генетически, чтобы взаимодействовать антигенно.

Термин "рак" относится к заболеванию, характеризующемуся неконтролируемым ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части тела. Примеры различных видов рака описаны в данном документе и включают, без ограничения указанным, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак кожи, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак почки, рак печени, рак мозга, лимфому, лейкоз, рак легкого и тому подобное. Термины "рак" и "злокачественная опухоль" используются в данном документе взаимозаменяемо, например, оба термина охватывают солидные и жидкие, например, диффузные или циркулирующие, опухоли. Используемый в данном документе термин "злокачественный опухоль" или "рак" включает предзлокачественные, а также злокачественные раки и опухоли.

Конкретный рак может реагировать на химио- или лучевую терапию или рак может быть рефрактерным. Рефракторный рак относится к раку, на который нельзя воздействовать хирургическим вмешательством, и рак либо изначально не реагирует на химио- или лучевую терапию, либо рак становится невосприимчивым со временем.

Используемый в данном документе "противоопухолевый эффект" относится к биологическому эффекту, который может представлять собой уменьшение объема опухоли, уменьшение количества опухолевых клеток, уменьшение пролиферации опухолевых клеток, уменьшение количества метастазов, увеличение общей или безрецидивной выживаемости, увеличение продолжительности жизни или улучшение различных физиологических симптомов, связанных с опухолью. Противоопухолевый эффект может также относиться к предотвращению возникновения опухоли, например, вакциной.

Термин "выживаемость без прогрессирования", который может быть сокращенно обозначен как PFS (англ. progression-free survival), в том смысле, в котором он используется в данном документе, относится ко времени от даты лечения до даты прогрессирования заболевания в соответствии с пересмотренными критериями ответа IWG на злокачественную лимфому или смерть от любой причины.

"Прогрессирование заболевания" оценивается путем измерения злокачественных поражений на рентгенограммах, или другие способы не должны указываться как нежелательные явления. Смерть из-за прогрессирования заболевания при отсутствии признаков и симптомов следует указывать в качестве первичного типа опухоли (например, DLBCL).

"Продолжительность ответа", которая может быть сокращенно обозначена как DOR, как используется в данном документе, относится к периоду времени между первым объективным ответом объекта и датой подтвержденного прогрессирования заболевания, согласно пересмотренным Критериям ответа IWG на злокачественную лимфому или смерть.

Термин "общая выживаемость", который можно сокращенно обозначать как OS, определяется как время от даты лечения до даты смерти.

Дозы, описанные в данном документе, могут быть представлены как "доза на основе массы тела" или "доза на основе площади поверхности тела (BSA)". Доза на основе массы представляет собой дозу, которая вводится пациенту и рассчитывается на основе массы пациента, например, мг/кг. Доза на основе BSA представляет собой дозу, которая вводится пациенту и рассчитывается на основе площади поверхности пациента, например, мг/ M^2 . Две формы измерения дозы могут быть преобразованы для дозирования человека путем умножения дозы, основанной на массе, на 37 или деления дозы, основанной на BSA,

на 37.

Термины "объект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному.

Термины "уменьшение" и "снижение" используются в данном документе взаимозаменяемо и указывают на любое изменение, которое меньше исходного.

"Уменьшение" и "снижение" являются относительными терминами, требующими сравнения до и после измерений. "Уменьшение" и "снижение" включают полное истощение.

"Лечение" или "лечить" объект относится к любому типу вмешательства или процесса, осуществляемому на объекте, или относится к введению активного агента объекту с целью изменения, облегчения, улучшения, подавления, замедления или предотвращения начала прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием. В одном воплощении "лечение" или "лечить" включает частичную ремиссию. В другом воплощении "лечение" или "лечить" включает полную ремиссию.

Использование альтернативы (например, "или") следует понимать как означающее либо одну, обе, либо любую комбинацию альтернатив. При использовании в данном документе единственного числа следует понимать, что это относится к "одному или нескольким" любого приведенного или перечисленного компонента.

Термины "около" или "по существу включающие" относятся к значению или составу, который находится в допустимом диапазоне ошибок для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, т.е. от ограничений системы измерения. Так, например, "около" или "по существу включающий" может означать в пределах 1 или более чем на 1 стандартное отклонение в соответствии с практикой в данной области. Альтернативно, "около" или "по существу включающий" может означать диапазон до 20% (т.е. ± 20%). Так, например, около 3 мг может включать любое число в диапазоне от 2,3 мг и 3,6 мг (в течение 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать вплоть до порядка или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует предположить, что значение "около" или "по существу включающее" находится в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или композиции.

Как описано в данном документе, любой диапазон концентрации, процентный диапазон, диапазон отношения или целочисленный диапазон следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, его фракции (например, одну десятую и одну сотую целое число), если не указано иное.

Диапазоны: различные аспекты изобретения представлены в формате диапазона. Описание в формате диапазона представлено для удобства и краткости и не должно рассматриваться как негибкое ограничение объема изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, диапазон от 3 до 12 включает 3,1, 3,2, 3,3 и т.д.

Селезенка содержит как белую, так и красную пульпу. Красная пульпа селезенки содержит макрофаги, которые обычно фильтруют и удаляют стареющие или дефектные эритроциты (эритроциты) и покрытые антителами бактерии или эритроциты из кровотока. Белая пульпа селезенки содержит лимфоидные компартменты и имеет решающее значение для иммунного надзора и реакции: она синтезирует антитела против вторжения патогенов и высвобождает тромбоциты и нейтрофилы в ответ на кровотечение или инфекцию. Считается, что во время развития селезенка выполняет несколько функций, в том числе является первым участком кроветворения (через шесть недель беременности). Доклинические и клинические испытания показали, что без предварительной обработки цитотоксической химиотерапией клеточные иммунотерапии выводятся из кровотока, в основном в течение одного часа после введения, и накапливаются в селезенке. Предварительное кондиционирование цитотоксической химиотерапией должно быть непосредственно перед введением клеточных иммунотерапий, чтобы поддерживать клеточные иммунотерапии в кровотоке, обычно за 48 ч до введения клеточных иммунотерапий. Когда предварительное кондиционирование цитотоксической химиотерапией проводят за 4 недели до или во время предварительной обработки, что позволяет восстановить костный мозг, то такое кондиционирование неэффективно поддерживает клеточную иммунотерапию в кровотоке Ritchie DS et al. Mol Ther. Nov;21(11):2122-9 (2013).

Периартериолярные лимфоидные муфты (PALS) белой пульпы селезенки заселены главным образом Т-клетками, тогда как лимфоидные участки заселены главным образом В-клетками. Герминативные центры (GC) представляют собой участки внутри лимфатических узлов или лимфатических узлов в периферических тканях лимфы и в белой пульпе селезенки, где интенсивные зрелые В-лимфоциты, также известные как центроциты, быстро пролиферируют, дифференцируются, мутируют посредством соматической гипермутации и переключения классов во время антительных ответов. Герминативные центры являются важной частью В-клеточного гуморального иммунного ответа. Они развиваются динамически после активации В-клеток Т-зависимым антигеном. Гистологически, GC описывают микроскопически

различимые части в лимфоидных тканях. Активированные В-клетки мигрируют из первичного очага в первичные фолликулы фолликулярной системы и начинают моноклональную экспансию в среде фолликулярных дендритных клеток (FDC).

После нескольких дней размножения В-клетки мутируют свою кодирующую антитела ДНК и, таким образом, образуют разнообразные клоны в герминативном центре. Это включает случайные замены, делеции и вставки из-за соматической гипермутации. После некоторого неопознанного стимула от FDC созревающие В-клетки (центробласты) мигрируют из темной зоны в светлую зону и начинают подвергать свое антитело своей поверхности, и на этой стадии их называют центроцитами. Центроциты находятся в состоянии активированного апоптоза и конкурируют за сигналы выживания от FDC, которые представляют антиген. Считается, что этот процесс спасения зависит от аффинности антитела к антигену. Затем функциональные В-клетки должны взаимодействовать с Т-клетками-помощниками, чтобы получить окончательные сигналы дифференцировки. Это также включает переключение изотипа, например, с IgM на IgG. Считается, что взаимодействие с Т-клетками предотвращает образование аутореактивных антител. В-клетки становятся либо антителами, распространяющими плазматические клетки, либо В-клетками памяти, которые будут активированы при последующих контактах с тем же антигеном. Они также могут перезапустить весь процесс размножения, мутации и отбора в соответствии с гипотезой утилизации.

В-клетки, содержащиеся в области белой пульпы селезенки, могут быть далее разделены на конкретные области, идентифицированные путем окрашивания определенными молекулярными маркерами. Краевая зона селезенки содержит не циркулирующие зрелые В-клетки, которые граничат с белой пульпой, создавая разделение между белой и красной пульпой и экспрессируют высокие уровни CD21 и IgM и CD24 и CD79a, а также измеримые уровни CD9 и CD22. Зона мантии окружает нормальные фолликулы герминативного центра и экспрессирует CD21, CD23 и CD38. Фолликулярная зона содержится в герминативных центрах и экспрессирует высокие уровни IgD и CD23, промежуточные уровни CD21 и CD24, а также может быть идентифицирована окрашиванием ПНК. Герминативный центр лучше всего различается по связыванию ПНК и экспрессирует более высокие уровни CD54, чем фолликулярная зона. В герминативных центрах имеется особая популяция вспомогательных Т-клеток, которые, по-видимому, распределяются равномерно во всех герминативные центрах. Герминативные центры традиционно связаны с иммунными реакциями, которые требуют Т-хелперных клеток, хотя это не является абсолютным. В герминативных центрах происходят мутации гипервариабельного гена и генерируются В-клетки, продуцирующие IgG с высокой аффинностью. Активные герминативные центры имеют реальные макрофаги и СD21-экспрессирующие дендритные клетки. Фолликулярные центры также могут быть идентифицированы по экспрессии CD45R (B220) (Cytotoxicologic Pathology, 35: 366-375, 2007). Фолликулярные центры CD45R обнаружены вокруг герминативных центров, экспрессирующих Bcl6 и Bcl2. BioEssays 29:166-177, 2007; Cytotoxicol Pathol 34(5): 648-655, (2006)]

Клетки иммунной системы.

Реакция на патогенные микроорганизмы или раковые клетки координируется сложными взаимодействиями и активностями большого числа различных типов клеток, вовлеченных в иммунный ответ. Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты и происходит вскоре после воздействия патогена. Это осуществляется с помощью фагоцитирующих клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, клетки- естественные киллеры (NK) и гранулоциты. Последующий адаптивный иммунный ответ вызывает антиген-специфические защитные механизмы и может занять несколько дней. Типы клеток, которые играют критическую роль в адаптивном иммунитете, представляют собой антигенпрезентирующие клетки, включая макрофаги и дендритные клетки. Антиген-зависимая стимуляция различных типов клеток, включая подгруппы Т-клеток, В-клетки и макрофаги, играет критическую роль в защите хозяина. Иммунные клетки не исключительно относятся к: В-клеткам, дендритным клеткам, гранулоцитам, врожденным лимфоидным клеткам (ILC), мегакариоцитам, моноцитам/макрофагам, клеткам-супрессорам миелоидного происхождения (MDSC), клеткам-естественным киллерам (NK), тромбоцитам, красным клеткам крови (эритроцитам), Т-клеткам, тимоцитам.

Типы клеток для клеточной иммунотерапии.

В определенных воплощениях изобретения клеточная иммунотерапия может быть либо аутологичной, либо аллогенной, эндогенной или экзогенной. Типы клеток, используемые для клеточной иммунотерапии, не исключительно могут, в качестве терапии отдельными или комбинированными клетками, представлять собой любые из следующих типов клеток: макрофаги, фагоциты, толерагенные дендритные клетки, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, адоптивный перенос клеток, адоптивная клеточная терапия, адоптивная Т-клеточная терапия, химерные антигенные рецепторные клетки, генно-инженерные ТСR-клетки, генно-инженерные ТСR-модифицированные Т-клетки, САR-Т-клетки, перенос регуляторных Т-клеток, клеточную адоптивную иммунотерапию, клеточную иммунотерапию, клеточную иммуноонкологию, комплекс in vivo (IL-2C), состоящий из IL-2 и анти-IL-2 моноклонального антитела (JES6-1), размноженные Treg, иммуногенность Т-клеточного рецептора (TCR) для вакцинации против Т-клеток, аутологичные поликлональные вакцины против Т-клеток (TCV), адоптивный перенос Treg, зависимых от В-клеток (В-клетки индуцировали определенную подгруппу регуляторных Т-клеток), адо-

птивный перенос GC-индуцированных или дефицитных по ATF3 G-MDSC (миелоидных клетоксупрессоров), генно-инженерные лимфоциты, с перенаправленным аутологичные Т клетки, перенацеленные с помощью РНК, Т-клетки-естественные киллеры, рецепторные клетки NKG2D, CD4+ клетки, CD8+ клетки, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, смеси CD4+ и CD8 Т-клеток, MDSC, CTL, EBV-CTL, вирус-специфические цитоцитотоксичные Т-лимфоциты (СТL), цитокин-индуцированные клетки-киллеры, антигенные импульсные дендритные клетки, CMV-CTL, природные дендритные клетки, дендритные клетки, СТL, полученные от сторонних доноров, терапию аутологичными уб Т-лимфоцитами, инфузию истощенных Т-клеток CD45RA, обработанные в лаборатории Т-клетки, HER2Bi активированные Тклетки, вакцину против аутологичных опухолей, вакцины на основе дендритных клеток (DC), загруженные аллогенными клеточными линиями простаты, вакцины на основе дендритных клеток/АМL, вакцины на дендритных клетках, генно-модифицированные лимфоциты, терапия дендритными клетками, лимфоциты ESO-1, дендритные клетки, активированные опухолью, аутологичные дендритные клетки, активированные клеточным лизатом, генно-модифицированные иммунные клетки, инфильтрирующие лимфоциты костного мозга, дендритные клетки, активированные альфа-галактозилцерамидом, Т-клеткиестественные киллеры (NKT), активированные альфа-галактозилцерамидом, Т-клетки-естественные киллеры (NKT) и дендритные клетки, активированные альфа-галактозилцерамидом, аутологичные гамма/дельта-Т-клетки, активированные собственные лимфоциты, Т-лимфоциты, иммунные к вирусу Эпштейна-Барр, полученные из нормального HLA-совместимого или частично подобранного стороннего донора, фуринный вектор, аутологичные опухолевые клетки, трансфицированные вектором с гранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором плюс би-shRNAi, дендритные клетки, активированные альфа-галактозилкерамидом (Chiba-NKT), дендритные клетки, активированные p53, СМVрр65-специфичные Т-клетки, полученные из донора с первичным трансплантом, смешанные клетки фенотипа естественных Т-клеток и клеток-естественных киллеров (NK) (СІК клетки), дендритные клетки, активированные антигеном (APDC), DC-CLK, APC, активированные, альфа-GalCer, активированные золедронатом аутологичные киллерные лимфоциты (клетки Zak), клетки Chiba NKT, аутологичные дендритные клетки, загруженные аутологичным лизатом или гомогенатом опухоли, СМУрр65специфические Т-клетки, полученные у сторонних доноров, D-СІК, активированные аутологичной опухолью, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным пептидом TARP, адоптивный перенос клеток T-reg (TRACT), модифицированные DLI (донорные двойные отрицательные Т-клетки), поляризованные дендритные клетки 1-го типа (AlphaDC1), клетки DC-CIK антигенно-сенсибилизированные аутологичной опухолевой тканью, дендритные клетки, активированные пептидом, дендритные цитоцитотоксичные лимфоцитарные (DC-CTL) клетки, МТСЯ-трансдуцированные аутологичные лимфоциты периферической крови, NK-клетки, подобные клеткам памяти, индуцированные цитокином, LMPспецифические Т-клетки, модифицированные DLI (двойные отрицательные Т-клетки родственного донора), аутологичные дендритные клетки, нагруженные гомогенатом аутологичной опухоли, терапию с помощью сконструированных аутологичных клеток (EATC) Вигил®, новую антиген-реактивную клеточную терапию (NRT), аутологичные цитокин-индуцированные клетки-киллеры, слитые аутологичные дендритные клетки, пептид-специфичные СТL, иммуноглобулиновую иммунотерапию ACIT-1, PD-1, нокаутные сконструированные Т-клетки, слитые клетки DC/AML, (DC/PC3), Т-клетки, обработанные в лаборатории, слитые клетки опухоли и дендритные клетки, смертельно облученные аутологичные клетки рака молочной железы, Т-клетки с модифицированным геном CD4-ZETA, EBV-специфические иммунные эффекторные клетки (EBV-LE), клетки со специфическим иммунным эффектором (IE) вируса герпеса (ННV), мРНК-трансфицированные дендритные клетки, терапия аллогенными дендритными клетками, лимфоциты специфические к Рр65 цитомегаловируса (CMV), мононуклеарные клетки периферической крови, активированные альфа-галактозилцерамидом, истощенные Т-клетки, вакцинация донорными дендритными клетками, вакцину с DC, объединенную с цитокин-индуцированными клетками-киллерами, DC-вакцину в сочетании с СІК-клетками, DC, активированные HB-vac, инфузию гаплоидентичных NKклеток, ZNK-клетки, дендритные клетки WT1 и MUC1, клетки ONETregl, альфа-DC1, аутологичные Тлимфоциты с ADCC, инфузию Т-клеток памяти, DC1, активированные HER-2/Neu, стимулированные аутологичные CD4+ Т-клетки, гамма-дельта-Т-клетки, облученные клетки аллогенной аденокарциномы легкого, CD40LGVAX, облученные клетки аллогенной аденокарциномы легкого, объединенные с линией клеток-свидетелей, трансфицированных hCD40L и hGM-CSF, EGFRBi-вооруженные аутологичные Тклетки, DC с сайленсом PD-L, загруженные MiHA, MyDC/pDC, ROR-1.taNK, PDL1.taNK, адъювантная иммунотерапия дендритными клетками, D-CIK, DOT-клетки, лизат аутологичной опухоли (TL) плюс частицы дрожжевой клеточной стенки (YCWP) плюс дендритные клетки, аутологичные EBVспецифические цитоцитотоксичные Т-клетки, аутологичная вакцина TLPLDC (опухолевый лизат, нагрузка частицами, дендритные клетки), регуляторные Т-клетки, персонализированную клеточную вакцину (PERCELLVAC), CAR-pNK-клетка, HER2.taNK, MUC16.taNK, DC1s-CTL, (PERCELLVAC2), (PER-CELLVAC3), MASCT, CAR-pNK-клетки, CD33.taNK, дендритные клетки пуповинной крови HCT, регуляторные Т-клетки пуповинной крови, высокоактивные клетки-естественные киллеры, РD-1-нокаутные EBV-CTL, DC-CTL в сочетании с СІК, антигенсодержащие дендритные клетки, дендритные слитые

клетки/опухоли, трансфицированные дендритные клетки, Her2 и TGF-бета CTL, Т-клетки крови и EBVспецифичные СТL, аутологичные клетки рака молочной железы, сконструированные для секретирования колониестимулирующего гранулоцитарно-макрофагального фактора (GM-CSF), модифицированные лейкоциты, эпитоп-усиленный пептид TARP и дендритные клетки, активированные пептидом TARP, обработанные в лаборатории аутологичные лимфоциты, мультивирусные CTL, цитомегаловирус-специфический Т-клеточный адоптивный перенос (ERaDICATe), клетки GM-K562, Тлимфоциты каппа-CD28, модифицированные геном TGFB2 антисмысловые-GMCSF аутологичные опухолевые клетки, аутологичные опухолевые клетки, аугментированные Bi-shRNA-фурином и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GMCSF), донорные Т-клетки, сенсибилизированные пентадекапептидами белка CMV-PP65, вакцинация дендритными клетками, полученными из моноцитов, активированных пептидом для размножения адоптивно перенесенных CMV-специфических цитоцитотоксических Т-лимфоцитов, CMV-специфичные DLI из 3-6/6 HLA родственного представителя семейства, аутологичные T-клетки в сочетании с аутологичными ОС-DC, TAA-специфичные CTL, аутологичные лимфоциты, аутологичные толерогенные дендритные клетки, дендритные клетки Лангерганса, дендритные клетки Лангерганса, электропорированные мРНК, кодирующей опухоль-ассоциированный антиген, аутологичные Т-клетки, мультивирусные цитоцитотоксические Т-клетки, аутологичные опухолевые клетки, экспрессирующие лиганд IL2 и CD40, сконструированные DC с множественными антигенами, дендритные клетки, активированные пептидом WT1 и/или опухолевым лизатом, терапия аутологичными Т-клетками, специфичными цитомегаловирусом человека (HCMV), дендритную клетку Ad/HER2/Neu, дендритную клетку, активированную пептидом (пептиватором) WT1, донорные, мультивирус-специфические цитотоксичные Т-лимфоциты, размноженные ex-vivo донорные регуляторные Тклетки, антиген-презентирующие клетки (APC), активированные альфа-GalCer, индуцированные цитокинами NK-клетки, схожие с клетками памяти, "повторно стимулированные" инфильтрирующие опухоль лимфоциты, аутологичные дендритные клетки Лангерганса, Т-клетки, обогащенные клетками памяти, размноженные мультиантигенспецифически ориентированные лимфоциты, TAA-специфичные CTL, регуляторные дендритные клетки, хорошо подходящие сторонние генерируемые LMP, BARF1 и EBNA1 специфичные CTL, активированные инфильтрирующие костный мозг лимфоциты, дендритные клетки, загруженные лизатом аутологичной опухоли, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным ТАRР-пептидом, HPV-16/18 Е6/Е7-специфичные Т-лимфоциты, Т-клетки, специфичные к вирусу Эпштейна-Барр, Активированные Т-клетки, донорные МультиТАА-специфичные Т-клетки, МультиТААспецифичные Т-клетки, тип І-поляризованные аутологичные дендритные клетки, обогащенные вакциной аутологичные активированные Т-клетки, поливирус-специфические цитоцитотоксичные Т-лимфоциты (mCTL), аллогенные вирус-специфические линии Т-клеток (VST), донорные регуляторные Т-клетки, ТСЯ-модифицированные Т-клетки (ТСЯ), МІС-клетки, адоптивная Т-клеточная терапия с активированными Р53-специфическими Т-клетками, MUC1-DC-CTL, Т-клетки с модифицированными Т-клеточными рецепторами, "отрицательная" вакцина на основе дендритных клеток, tolDC, CD22-перенаправленные аутологичные Т-клетки, Дендристим, первичные NK-клетки, продукты генно-модифицированной клеточной терапии CART-EGFRvIII на основе лентивирусов, аутологичные дендритные клетки, активированные лизированными аллогенными опухолевыми линиями, размноженные мультиантигенспецифические лимфоциты, нокаутированные по PD-1 сконструированные Т-клетки, GSC-загруженные дендритные клетки, адоптивный перенос Treg клеток (TRACT), Е7 TCR Т-клетки, нокаутированные по PD-1 сконструированные Т-клетки, CAR-Treg (ENTX-DN), Т-клетки с модифицированным рецептором химерного переключателя, дендритные клетки с примесью неоантигена (DC), предварительно активированные (PreT) Т-клетки, TSA-CTL (опухолеспецифический антиген-индуцированные цитоцитотоксичные Т-лимфоциты), иммунотерапию аллогенными клетками (АСІТ-1), аутологичные ОС-DC, зрелые дендритные клетки, CD8+ клетки NKG2D AKT, клетки-естественные киллеры (NK) - oNKord®, антигенпрезентирующие клетки - sDCord®, вакцину аллогенной GM-CSF-трансфицированной опухоли поджелудочной железы.

Клеточная иммунотерапия может быть генетически модифицирована. Клеточная иммунотерапия может представлять собой CRISPR/Cas9, TALEN, транспозон piggy-bac, транспозазу, Sleeping Beauty, сериновую рекомбиназу, CRE-lox рекомбиназу, RheoSwitch®, рекомбиназу, липофекцию, нуклеофекцию, нуклеазу цинкового пальца, химическую, плазмидную, биологическую, ARCUS, хомингэндонуклеазу или вирус-модифицированную. Клетки клеточной иммунотерапии могут быть сконструированы с помощью плазмиды, несущей генный вектор для shRNA Фурин и GMCSF (VIGIL®).

В определенных воплощениях изобретения было бы желательно исключить и избежать применения определенных типов клеток для клеточной иммунотерапии, включая:

макрофаги, фагоцитарные клетки, толерагенные дендритные клетки, лимфоциты, проникающие в опухоль, адоптивный перенос клеток, адоптивную клеточную терапию, клетки рецепторов химерного антигена, генно-инженерные клетки TCR, регуляторный перенос Т-клеток, клеточную адоптивную иммунотерапию, клеточную иммунотерапию, клеточная иммунная онкологию, in vivo комплекс (IL-2C), состоящий из IL-2 и анти-IL-2 моноклональных антител (JES6-1), размноженные Treg, иммуногенность

Т-клеточного рецептора (ТСR) для Т-клеточных вакцинаций, аутологичные поликлональные Тклеточные вакцины (TCV) адоптивный перенос Treg, зависимых от В-клеток (В-клетки индуцировали определенную подгруппу регуляторных Т-клеток), адоптивный перенос GC-индуцированных или ATF3дефицитных G-MDSC (миелоидных клеток-супрессоров), генно-инженерные лимфоциты, РНКперенаправленные аутологичные Т-клетки, Т-клетки естественные киллеры, рецепторные клетки NKG2D, CD4+ клетки, CD8+ клетки, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, смеси CD4+ и CD8 Т-клеток, MDSC, CTL, EBV-CTL, вирус-специфические цитотоксичные Т-лимфоциты (CTL), цитокининдуцированные клетки-киллеры, дендритные клетки, активированные антигеном, CMV-CTL, природные дендритные клетки, дендритные клетки, полученные от сторонних доноров СТL, терапия аутологичными γδ Т-лимфоцитами, инфузия истощенных Т-клеток CD45RA, лабораторно обработанные Тклетки, вооруженные НЕРЗВі активированные Т-клетки, вакцина DC с аутологичной опухолью, вакцины на основе дендритных клеток (DC), загруженных аллогенными клеточными линиями простаты, вакцины на основе дендритных клеток/АМL, вакцины на дендритных клетках, генно-модифицированные лимфоциты, терапия дендритными клетками, лимфоциты ESO-1, дендритные клетки, активированные опухолью, дендритные клетки, активированные лизатом аутологичной опухоли, генно-модифицированные иммунные клетки, инфильтрирующие лимфоциты костного мозга, дендритные клетки, активированные киллеры Т-клетки-естественные альфа-галактозилцерамидом. (NKT). активированные галактозилцерамидом,, дендритные клетки и Т-клетки-естественные киллеры (NKT), активированные альфа-галактозилцерамидом, аутологичные гамма/дельта Т-клетки, активированные собственные лимфоциты, Т-лимфоциты, иммунные к вирусу Эпштейна-Барр, полученные из нормального НLАсовместимого или частично подобранного стороннего донора, аутологичные опухолевые клетки, трансфицированные гранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором плюс би-shRNAi фуриновым вектором, дендритные клетки (Chiba-NKT), активированные альфа-галактозилцерамидом, дендритные клетки, активированные Р53, СМVрр65-специфичные Т-клетки, полученных из первичных трансплантатов, клетки смешанного фенотипа, подобного Т-клеткам и естественным киллерам, (клетки СІК), дендритные клетки, активированные антигеном (APDC), DC-СІК, APC, активированные Альфа-GalCer, золедронат- активированные аутологичные лимфоциты-киллеры (клетки Zak), клетки Chiba NKT, аутологичные дендритные клетки, нагруженные лизатом или гомогенатом аутологичной опухоли, СМVрр65-специфические Т-клетки, полученные из стороннего донора, D-СІК, активированные лизатом аутологичной опухоли, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным пептидом TARP, адоптивный перенос Т-гед клеток (TRACT), DLI (донорные двойные отрицательные Т-клетки), поляризованные дендритные клетки 1-го типа (AlphaDC1), клетки DC-CIK, сенсибилизированные антигеном аутологичной опухоли, дендритные клетки, активированные пептидом, трансдуцированные дендритные цитоцитотоксичные лимфоциты (DC-CTL), МТСЯ-трансдуцированные аутологичные лимфоциты периферической крови, индуцированные цитокинами NK-клетки, подобные клеткам памяти, LMP-специфические Тклетки, модифицированные DLI (родственные доноры с двойными отрицательными Т-клетками), аутологичные дендритные клетки, загруженные гомогенатом аутологичной опухоли, терапию сконструированными аутологичными опухолевыми клетками VIGIL®, новую антиген-реактивную иммунноклеточную терапию (NRT), аутологичные цитокин-индуцированные клетки-киллеры, слитые аутологичные дендритные клетки, пептид-специфические CTL, иммунотерапию аллогенными клетками ACIT-1, РД-1 нокаутированные сконструированные Т-клетки, слитые клетки DC/AML, (DC/PC3), Т-клетки, обработанные в лаборатории, слитые опухолевые и дендритные клетки, летально облученные, аутологичные клетки рака молочной железы, Т-клетки, модифицированные геном CD4-ZETA, EBV-специфические иммунные эффекторные клетки (EBV-IE), иммунные эффекторные (IE) клетки, специфичные к вирусу герпеса (HHV), дендритные клетки, трансфицированные мРНК, терапию аллогенными дендритными клетками, лимфоциты, специфичные к Рр65 цитомегаловируса (CMV), альфа-галактозилцерамидактивированне мононуклеарные клетки периферической крови, культивированные с IL-2/GM-CSF, истощенные Т-клетки, Вакцинацию дендритными клетками доноров, DC-вакцину в сочетании с цитокиновыми клетками-киллерами, DC-вакцину в сочетании с СІК-клетками, HB-vac активированные DC, инфузию гаплоидентичных NK-клеток, ZNK-клетки, дендритные клетки, активированные пептидами WT1 и MUC1, клетки ONETreg1, альфа-DC1, аутологичные Т-лимфоциты с ADCC, инфузию Т-клетками памяти, DC1, активированные HER-2/Neu, стимулированные аутологичные CD4+ Т-клетки, гамма-дельта-Тклетки, облученные аллогенные клетки аденокарциномы легкого, CD40LGVAX, облученные клетки аллогенной аденокарциномы легкого, объединенные с линией клеток-свидетелей, трансфицированной hCD40L и hGM-CSF, аутологичные Т-клетки, вооруженные EGFRBi, DC с сайленсом PD-L, загруженные МіНА, МуDC/pDC, ROR-1.taNK, PDL1.taNK, адъювантную иммунотерапию дендритными клетками, D-СІК, ДОТ-клетки, лизат аутологичной опухоли (TL) плюс частицы дрожжевой клеточной стенки (YCWP) плюс дендритные клетки, аутологичные EBV-специфические цитоцитотоксичные Т-клетки, аутологичную вакцину TLPLDC (опухолевый лизат, нагруженный частицами, дендритные клетки), регуляторные Т-клетки, персонализированную клеточную вакцину (PERCELLVAC), CAR-pNK-клетку, HER2.taNK, MUC16.taNK, DC1s-CTL, (PERCELLVAC2), (PERCELLVAC3), MASCT, CAR-pNK-клетки, CD33.taNK, дендритные клетки пуповинной крови НСТ, регуляторные Т-клетки пуповинной крови, высокоактивные клетки - естественные киллеры, EBV-СТL, нокаутные по PD-1, DC-СТL в сочетании с СІК, антигенсодержащие дендритные клетки, слитые дендритные клетки/опухолевые клетки, трансфицированные дендритные клетки, Her2 и TGF-бета CTL, Т-клетки крови и EBV-специфичные CTL, аутологичные клетки рака молочной железы, сконструированные для секретирования гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), генно-модифицированные лейкоциты, эпитоп-усиленный пептид TARP и дендритные клетки, активированные пептидом TARP, обработанные в лаборатории аутологичные лимфоциты, мультивирусные СТL, адоптивный перенос Т-клеток, специфичных цитомегаловирусу (ERaDICATe), клетки GM-K562, Т-лимфоциты каппа-CD28, модифицированную геном TGFB2-антисенс-GMCSF аутологичную опухолевую клетку, аутологичные опухолевые клетки, аугментированные Bi-shRNA-фурин и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GMCSF), донорные Т-клетки, сенсибилизированные пентадекапептидами белка CMV-PP65, вакцинацию полученными из моноцитов дендритными клетками, активированными пептидом, для размножения адоптивно перенесенных CMV-специфических цитоцитотоксических Т-лимфоцитов, CMVспецифичные DLI из представителя семейства, родственного 3-6/6 HLA, аутологичные Т-клетки в сочетании с аутологичными ОС-DC, ТАА-специфичные СТL, аутологичные лимфоциты, аутологичные толерогенные дендритные клетки, дендритные клетки Лангерганса, дендритные клетки Лангерганса, электропорированные тРНК, кодирующей опухоль-ассоциированный антиген, аутологичные Т-клетки, мультивирусные цитоцитотоксические Т-клетки, аутологичные опухолевые клетки, экспрессирующие лиганд IL2 и CD40, сконструированные DC с множественными антигенами, дендритные клетки, активированные пептидом WT1 и/или опухолевым лизатом, терапия аутологичными Т-клетками, специфичными цитомегаловирусом человека (HCMV), дендритная клетка Ad/HER2/Neu, дендритная клетка, активированная пептидом (пептиватором) WT1, донорные, мульти-вирус-специфические цитотоксичные Тлимфоциты, размноженные ex-vivo донорные регуляторные Т-клетки, антиген-презентирующие клетки (APC), активированные альфа-GalCer, индуцированные цитокинами NK-клетки, схожие с клетками памяти, "повторно стимулированные" инфильтрирующие опухоль лимфоциты, аутологичные дендритные клетки Лангерганса, Т-клетки, обогащенные клетками памяти, размноженные мультиантигенспецифически ориентированные лимфоциты, ТАА-специфичные СТL, регуляторные дендритные клетки, хорошо подходящие сторонние генерируемые LMP, BARF1 и EBNA1 специфичные CTL, активированные инфильтрирующие костный мозг лимфоциты, дендритные клетки, загруженные лизатом аутологичной опухоли, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным TARP-пептидом, HPV-16/18 E6/E7специфичные Т-лимфоциты, Т-клетки, специфичные к вирусу Эпштейна-Барр, Активированные Тклетки, донорные МультиТАА-специфичные Т-клетки, МультиТАА-специфичные Т-клетки, тип Іполяризованные аутологичные дендритные клетки, обогащенные вакциной аутологичные активированные Т-клетки, поливирус-специфические цитоцитотоксичные Т-лимфоциты (mCTL), аллогенные вирусспецифические линии Т-клеток (VST), донорные регуляторные Т-клетки, TCR-модифицированные Тклетки (TCR), МІС-клетки, адоптивная Т-клеточная терапия с активированными Р53-специфическими Тклетками, MUC1-DC-CTL, Т-клетки с модифицированными Т-клеточными рецепторами, "отрицательная" вакцина на основе дендритных клеток, toIDC, CD22-перенаправленные аутологичные Т-клетки, Дендристим, первичные NK-клетки, продукты генно-модифицированной клеточной терапии CART-EGFRvIII на основе лентивирусов, аутологичные дендритные клетки, активированные лизированными аллогенными опухолевыми линиями, размноженные мультиантигенспецифические лимфоциты, нокаутированные по PD-1 сконструированные Т-клетки, GSC-загруженные дендритные клетки, адоптивный перенос Treg клеток (TRACT), Е7 TCR Т-клетки, нокаутированные по PD-1 сконструированные Тклетки, CAR-Treg (ENTX-DN), Т-клетки с модифицированным рецептором химерного переключателя, дендритные клетки с примесью неоантигена (DC), предварительно активированные (PreT) Т-клетки, TSA-CTL (опухолеспецифический антиген-индуцированные цитоцитотоксичные Т-лимфоциты), иммунотерапия аллогенными клетками (ACIT-1), аутологичные OC-DC, зрелые дендритные клетки, CD8+ клетки NKG2D AKT, клетки-естественные киллеры (NK) - oNKord®, антигенпрезентирующие клетки sDCord®, вакцину аллогенной GM-CSF-трансфицированной опухоли поджелудочной железы.

Мишени химерного антигенного рецептора.

В некоторых воплощениях изобретения Т-клетки химерного антигенного рецептора (CAR) или генетически модифицированная клеточная иммунотерапия могут представлять собой одну мишень или множественную комбинацию мишеней любой из мишеней, перечисленных ниже. Рецептор/лиганд или антитело, экспрессируемое Т -клеткой химерного антигенного рецептора или клеточной иммунотерапией могут быть моно- или би-специфическими или мульти-специфическими. В некоторых воплощениях изобретения клеточная иммунотерапия не может быть генетически модифицирована для какой-либо конкретной мишени. В некоторых воплощениях настоящего изобретения клеточная иммунотерапия будет запущена или активирована в лаборатории для усиления иммунной активности клеточной иммунотерапии перед введением клеточной иммунотерапии пациенту.

Экспрессированный рецептор/лиганд или мишень антитела или мишень клеточной иммунотерапии

могут быть выбраны из следующего списка рецепторов/лигандов или мишеней, который включает, без ограничения указанным: протоонкоген тирозин-протеинкиназу ABL1, цитруллинированный антиген, ErbB2/HER2, CD16, WT-1, KRAS, глипикан 3, CD3, CD20, CD226, CD155, CD123, HPV-16 E6, Мелан-A/MART-1, TRAIL, связанный с рецептором DR4, LMP, MTCR, ESO, NY-ESO-1, gp100, 4SCAR-GD2/CD56, мезотелин (антиген CAK1 или Pre Pro мегакариоцитарный потенцирующий фактор или MSLN); ингибитор синтеза ДНК; антагонист гистаминового рецептора Н1 (HRH1); ингибитор простагландин G/H синтазы 2 (циклооксигеназы 2 или СОХ2 или простагландин эндопероксид синтазы 2 или PHS II или простагландин H2 синтазы 2 или PTGS2 или EC 1.14.99.1), CD19 (поверхностный антиген В лимфоцитов, антиген B4 или дифференцировочный антиген CD19 или Т-клеточный антиген Leu 12 или СD19), молекулу клеточной адгезии 5 (карциноэмбриональный антиген или СЕА или мекониевый антиген 100 или CD66e или CEACAM5); агонист рецептора интерлейкина 2 (IL2R), рецептор эпидермального фактора роста (протоонкоген с ErbB 1 или рецепторную тирозинпротеинкиназу erbB 1 или HER1 или ERBB1 или EGFR или EC 2.7.10.1); ингибитор ДНК-лигазы (EC 6.5.1.); ДНК-лигазу (EC 6.5.1.), ингибитор ДНК-полимеразы альфа (РОLA или ЕС 2.7.7.7); ингибитор ДНК-примазы (ЕС 2.7.7.6); ингибитор рибонуклеозиддифосфатредуктазы (рибонуклеотидредуктазы или RRM или EC 1.17.4.1); ингибитор РНК-полимеразы II (RNAP II или Pol II или EC 2.7.7.6), ингибитор ДНК-полимеразы (EC 2.7.7.7); ингибитор ДНК-топоизомеразы II (EC 5.99.1.3); CD22, мезо, ДНК-примазу (EC 2.7.7.6); ингибитор 1 лиганда белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD L1 или B7 гомолог 1 или CD274); ингибитор РНКполимеразы II (RNAP II или Pol II или EC 2.7.7.6), ингибитор гистон лизин-N-метилтрансферазы EZH2 (ENX 1 или энхансер гомолога 2 Zeste или лизин-N-метилтрансферазы 6 или EZH2 или EC 2.1.1.43); 1 лиганд белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD L1 или B7 гомолог 1 или CD274), антагонист СХС-рецептора хемокинов типа 4 (FB22 или Фузин или HM89 или LCR1 или лейкоцитарный рецептор из семи трансмембранных доменов или ассоциированный с липополисахаридом белок 3 или рецептор производного стромальных клеток 1 NPYRL или CD184 или CXCR4); рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (CD114 или GCSFR или CSF3R), ингибитор агониста аденозиндеаминазы (аденозин-аминогидролазы или ADA или EC 3.5.4.4); 17 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (антиген созревания В-клеток или CD269 или TNFRSF17), цитоцитотоксический для клеток, экспрессирующих неактивный трансмембранный тирозинпротеинкиназный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы, или ROR1 или EC 2.7.10.1); гликопротеин эпсилон-цепи CD3 Т-клеточной поверхности (эпсилон-цепь антигена Т-клеточной поверхности Т3/Leu 4 или CD3E); ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR или EC 1.5.1.3); ингибитор эфрина типа А 2 (ингибитор эпителиальных клеточных или тирозин-протеинкиназных рецепторов ЕСК или ЕРНА2 или EC 2.7.10.1); агонист глюкокортикоидных рецепторов (GR или подсемейство ядерных рецепторов 3, группа С, 1 представитель, или NR3C1); ингибитор набора рецепторов фактора роста тучных/стволовых клеток (протоонкоген c-Kit или набор тирозин-протеинкиназы или v-Kit Харди Цукермана 4 гомолог онкогена вирусной кошачьей саркомы, или белок Piebald Trait или набор p145 с или CD117, или KIT, или ЕС 2.7.10.1); ингибитор бета-рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов (бета-типа рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов, или представителя В семейства подобных антигену CD140, или рецептора 1 фактора роста, полученного из тромбоцитов, или CD140b, или PDGFRB, или EC 2.7.10.1); ингибитор тубулина; ингибитор тирозин-протеинкиназы СSK (C-Src-киназа или протеинтирозинкиназа СҮL или СSK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкогена Syn или протоонкогена c-Fyn или Src-подобной киназы или p59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарная терминальная Src-киназа или протеин YT16 или протоонкоген Lck или Т-клеточная специфическая протеинтирозинкиназа или лимфоцит-специфичная протеин-тирозинкиназа или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Yes (протоонкогена c-Yes или p61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2), ингибитор фактора некроза опухоли (кахектин или TNF альфа или 2 представитель суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли или TNF а или TNF), ингибитор переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (респонсивный фактор острой фазы или белок, связывающий белок APRF или STAT3), ингибитор Bcr-Abl тирозинкиназы (EC 2.7.10.2); дигидрофолатредуктазу (DHFR или EC 1.5.1.3); рецептор эфрина типа A 2 (рецептор киназы эпителиальных клеток или тирозин-протеинкиназы ЕСК или ЕРНА2 или ЕС 2.7.10.1); рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток Kit (набор протоонкогена с-Kit или протеинтирозинкиназы с-Kit или v-Kit Харди Цукермана 4 гомолог онкогена вирусной саркомы кошек или белок Piebald Trait или набор p145 c-Kit или CD117 или KIT или EC 2.7.10.1); бета-рецептор фактора роста, полученный из тромбоцитов, бета-тип (рецептор фактора роста, полученный из тромбоцитов, или представитель В семейства подобных антигену CD140, или рецептор 1, полученный из тромбоцитов, или CD140b, или PDGFRB, или EC 2.7.10.1); тубулин; ингибитор тирозин-протеинкиназы СSK (с-Src-киназы или протеин-тирозинкиназы СYL или СЅК или ЕС 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкогена Syn или протоонкогена с-Fyn или Src-подобной киназы или p59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарной терминальной Src-киназы или протеин YT16 или протоонкогена Lck или Тклеточной специфической протеин-тирозинкиназы или лимфоцит-специфичной протеин-тирозинкиназы или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Yes (протоонкоген c-Yes или р61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2); активатор каспазы 9 (активатора апоптотической протеазы Mch 6 или активирующей апоптотическей протеазы 3 или ICE-подобной апоптотической протеазы 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62); антиген стволовых клеток простаты (PSCA), антиген меланомы, преимущественно экспрессируемый в опухолях (антиген 130 рака/ яичка или Ора-взаимодействующий белок 4 или OIP4 или преимущественно экспрессируемый антиген меланомы или PRAME), переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (респонсивный фактор острой фазы или ингибитор связывающего ДНК белка APRF или STAT3), антиген CD44 (CDw44 или эпикан или рецептор внеклеточной матрицы III или GP90, рецептор хоминга/адгезии лимфоцитов или HUTCH I, или гепарансульфат, протеогликан или антиген Негmes, или гиалуронатный рецептор, или фагоцитарный гликопротеин 1, CDG 1) рецепторная тирозинкиназа AXL (anexelekto), GAS6, рецепторные тирозинкиназы TAM, TYRO-3 (также известный как Brt, Dtk, Rse, Sky и Tif), AXL (также известный как Ark, Туго7 и Ufo) и MER (также известный как Eyk, Nym и Туго12), СТLА4, 8 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (CD30Lрецептор или антиген Ki 1 или антиген активации лимфоцитов CD30 или CD30 или TNFRSF8), активатор каспазы 9 (апоптотическая протеаза Mch 6 или апоптотическая протеаза А активирующий фактор 3 или ICE, такой как апоптотическая протеаза 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62); Цитоцитотоксичность для клеток, экспрессирующих ганглиозид GD2; ингибитор простагландин G/H-синтазы 1 (циклооксигеназы 1 или COX1 или простагландин эндопероксид синтазы 1 или простагландин синтазы H2 1 или PTGS1 или EC 1.14.99.1); цитокины, интерлейкины, клаудин 6 (скуллин или CLDN6), NKG2D, MICA, MICB и ULBP 1-6, NKp30, B7H6 (NCR3LG1), Bag6, семейство B7, активатор лиганда CD40 (Т-клеточного антигена Gp39 или белка-активатора, родственного TNF или 5 представителя суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли или CD154 или CD40LG); Активатор интерлейкина 12 (IL12), альфа-субъединица рецептора интерлейкина 3 (IL3RAMast/pocT стволовых клеток F), активатор рецептора Kit (протоонкоген с- Кіt или набор тирозинпротеинкиназы или v-Кіt Харди Цукермана, 4 гомолог онкогена вируса саркомы кошки, или белок Piebald Trait или p145 c-Kit или CD117 или KIT или EC 2.7.10.1) антагонист; ингибитор протоонкогенной рецепторной тирозин-протеинкиназы Ret (12 представитель семейства катгеринов или протоонкоген cRet или RET или EC 2.7.10.1); антагонист тирозинкиназного рецептора типа FLT3 (FMSподобная тирозинкиназа 3 или рецептор цитокина FL или тирозинкиназа 1 стволовых клеток или киназа печени плода 2 или CD135 или FLT3 или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 (FMS-подобная тирозинкиназа 1 или рецепторная тирозинкиназа FLT или тирозинпротеинкиназа FRT или рецептор фактора проницаемости сосудов или VEGFR1 или FLT1 или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора 2 сосудистого эндотелиального фактора роста (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или протеинтирозинкиназный рецептор flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора фактора роста эндотелия сосудов 3 (FMS-подобная тирозинкиназа 4 или рецепторная тирозинкиназа FLT4 или VEGFR3 или FLT4 или EC 2.7.10.1), активатор каспазы 9 (апоптозная протеаза Мсh 6 или апоптозная протеаза активирующий фактор 3 или ICE-подобная апоптозная протеаза 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62), антагонист цитоцитотоксического Т-лимфоцитного белка 4 (цитоцитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 или CD152 или CTLA4), антиген CD33 поверхности миелоидных клеток (Ig, связывающий сиаловую кислоту, подобный лектину 3 или gp67 или CD33), рецептор фактора роста гепатоцитов (протоонкоген с-Met или тирозин-протеинкиназа Met, или HGF/SF-рецептор, или рецептор фактора рассеяния, или MET или ЕС 2.7.10.1), молекулу адгезии эпителиальных клеток (ассоциированный аденокарциномой антиген или гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или эпителиальный антиген клеточной поверхности или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген KS 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или CD326 или EPCAM), ганглиозид GD2, антиген Льюиса Y (CD174), латентный мембранный белок 1 (белок р63 или LMP1), муцин 1 (ассоциированный с карциномой молочной железы антиген DF3 или эписиалин или H23AG или Krebs Von Den Lungen 6 или PEMT или мочевой муцин реактивный к арахису или полиморфный эпителиальный мембранный муцин или опухольассоциированный эпителиальный мембранный антиген или опухоль-ассоциированный муцин или CD227 или MUC1), С-область 1 цепи Т-клеточного рецептора бета (TRBC1), рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или рецептор протеин-тирозинкиназы flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или EC 2.7.10.1), BCMA, PD-1, рецептор интерлейкина-6, NKR2, CX-072, Т-лимфоцитарный белок 4 (цитоцитотоксический Тлимфоцит-ассоциированный антиген 4 или CD152 или CTLA4); ингибитор Серин/треонин протеинкиназы B Raf (р94 или протоонкоген B Raf или v Raf гомолог B1 онкогена вируса мышиной саркомы или BRAF или EC 2.7.11.1), муцин 16 (опухолевый маркер, связанный с раком яичника CA125 или антиген рака яичника CA125 или MUC); ингибитор Всг-Аb1 тирозинкиназы (EC 2.7.10.2); ингибитор тирозинпротеинкиназы CSK (с-Src-киназа или протеин-тирозинкиназа СYL или CSK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкоген Syn или протоонкоген с-Fyn или Src-подобная киназа или р59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарная терминальная Srcкиназа или протеин YT16 или протоонкоген Lck или Т-клеточная специфическая протеин-тирозинкиназа или лимфоцит-специфичная протеин-тирозинкиназа или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Yes (протонкоген c-Yes или p61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2), ингибитор циклинзависимой киназы 1 (р34 протеинкиназа или протеинкиназа 1 клеточного деления 1 или гомолог контрольного белка 2 клеточного деления или СDК1 или ЕС 2.7.11.22 или ЕС 2.7.11.23); ингибитор циклинзависимой киназы 2 (р33 протеинкиназа или протеинкиназа 1 клеточного деления 2 или CDK2 или EC 2.7.11.22); агонист альфа-субъединицы рецептора гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (CDw116 или CD116 или CSF2RA), EGFRVIII, ингибитор тирозин-протеинкиназы SYK (тирозинкиназа селезенки или p72 Syk или SYK или EC 2.7.10.2), альфа-фетопротеин (альфа 1 фетопротеин или альфа-фетоглобулин или АГР), антиген рака/яичка 1 (аутоиммуногенный антиген рака/яичка или антиген рака/яичка 6.1 или 2 представитель семейства антигенов L или CTAG1A или CTAG1B); Антиген HBV, представитель семейства EGFR, герин, ингибитор тирозинкиназы BTK (тирозинкиназа Брутона или киназа предшественников В-клеток или тирозинкиназа агаммаглобулинемии или ВТК или ЕС 2.7.10.2), CD4, молекула адгезии эпителиальных клеток (аденокарцинома-ассоциированный антиген или гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или антиген поверхности эпителиальных клеток или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген KS 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный соединять кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или СD326 или EPCAM), пролил эндопептидазу FAP (170 кДа желатиназа, связанная с мембраной меланомы, или дипептедил эндопептидаза FAP или интегральная мембранная сериновая протеаза или белка альфа активации фибробластов или протеаза деградации желатина FAP или сепраза или FAP или EC 3.4.21.26 или EC 3.4.14.5), молекулу адгезии нервных клеток 1 (антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5.1H11 или CD56 или NCAM1); рецептор фактора роста эпидермиса (протоонкоген с ErbB 1 или рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB 1 или HER1 или ERBB1 или EGFR или EC 2.7.10.1), антагонист трансмембранной рецепторной тирозин-протеинкиназы ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1); опухолевый белок Вильмса (WT33 или WT1); субъединица альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2), гликопротеин трофобластов (М6P1 или онкофетальный антиген 5T4 или онкофетальный гликопротеин трофобластов 5T4 или Wnt -активируемый ингибирующий фактор 1 или ТРВG), (онкофетальный антиген М6Р1 или 5Т4 или 5Т4 онкофетальный трофобластный гликопротеин или Wnt-активированный ингибирующий фактор семейства CDF 7-го класса IL-1 или группы присоединения к белку IL-5GB или IL-5GB, член-активирующий фактор семейства SLAP 7-го класса или IL-5-членный IL-5, или член, ингибируемый WAP 12 или CD2-подобные рецептор-активирующие цитоцитотоксичные клетки или новый Ly9 или белок 19A или CD2-подгруппа 1 или CS1 или SLAMF7), ингибитор В-клеточной лимфомы 2 (Bcl 2); ингибитор ДНК (Цитозин 5) метилтрансферазы 1 (СХХС-тип белок цинковых пальцев 9 или ДНК-метилтрансфераза HsaI или МСМТ или DNMT1 или EC 2.1.1.37), ROR1, CD19&CD40L, авидин (EGFRiiiv), рецептор фолата, CD30, pmel CD*8 T, CD33, NKR2, эпителиальный опухолевый антиген (ETA), тирозиназа, меланома-ассоциированный антиген, аномальные продукты газ, р53, альфа-фетопротеин (AFP), CA-125, CA15-3, CA27-29, CA19-9, кальцитонин, кальретинин, CD34, CD99 MIC 2, CD117, хромогранин, цитокератин (различные типы: TPA, TPS, Cyfra21-1), десмин, антиген эпителиальной мембраны (EMA), фактор VIII, CD31 FL1, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок жидкости фиброзно-кистозной болезни (GCDFP-15), HMB-45, хорионический гонадотропин человека (hCG), иммуноглобулин, ингибин, кератин (различные типы), маркер лимфоцитов (различные типы), BCR -ABL, Myo D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейрон-специфическую энолазу (NSE), плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), простат-специфический антиген (PSA), PTPRC (CD45), белок S100, актин гладких мышц (SMA), синаптофизин, тимидинкиназу, тиреоглобулин (Тg), фактор транскрипции щитовидной железы-1 (ТТF-1), опухолевый M2-PK, виментин, SV40, аденовирус E1b-58kd, IGF2B3, убиквитарный (низкий уровень), калликреин 4, KIF20A, ленгсин, Meloe, MUC5AC, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, UPV E6, UPV Е7, BING-4, кальций-активированный хлоридный канал 2, циклин-B1, 9D7, Ep-CAM, EphA3, теломеразу, SAP-1, семейство BAGE, семейство CAGE, семейство GAGE, семейство MAGE, семейство SAGE, семейство XAGE, семейство LAGE-1, PRAME, SSX-2, pmel17, тирозиназу, TRP-1/-2, полиппептид Р, МС1R, β-катенин, Простата-специфическая антиген, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, фибронектин, MART-2, Ras, TGF-бета-рецептор II, Т-клеточный рецептор (TCR), BLOC1S6, CD10/неприлизин, CD24, СD248, CD5/кластер дифференцировки 5, CD63/Тspan-30/тетраспанин-30, CEACAM5/CD66e, CT45A3, CTAG1A, CXORF61, DC, GPA33, HPSE, KLK3, LCP1, LRIG3, LRRC15, мегакариоцит потенцирующий фактор, MOK, MUC4, NDNL2, OCIAD1, PMPCB, PTOV1, RCAS1/EBAG9, RNF43, ROPN1, RPLP1, SARNP, SBEM/MUCL1, TRP1/TYRP1, CA19-9, неактивный тирозин-протеинкиназный трансмембранный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1), тирозинкиназный рецептор АLК (киназа анапластической лимфомы или CD246 или ALК или EC 2.7.10.1), антиген стволовых клеток простаты (PSCA), антиген меланомы, преимущественно экспрессируемый в опухолях (антиген рака/яичка 130 или Ора-взаимодействующий белок 4 или ОГР4 или преимущественно экспрессируемый антиген меланомы или PRAME), ингибитор переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (респонсивной фактор острой фазы или ДНК-связывающий белок APRF или STAT3), антиген CD44 (CDw44 или эпикан или рецептор внеклеточной матрицы III или рецептор адгезии лимфоцитов GP90 или HUTCH I, или гепарансульфат, протеогликан, или антиген Hermes, или гиалуронатный рецептор СДСД или фагоцитарный гликопротеин-1, СД44), активатор лиганда СД40 (Т- клеточный антиген Gp39 или родственный TNF активационный белок или 5 представитель суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли или CD154 или CD40LG); представитель 13B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (трансмембранный активатор и CAML-интерактор или CD267 или TACI или TNFRSF13B); Цитоцитотоксичный для клеток, экспрессирующих 17 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (антиген созревания B-клеток или CD269 или TNFRSF17), антиген CD276 (3 гомолог B7 или 4Ig B7 H3 или костимулирующая молекула или CD276), антиген миелоидной клеточной поверхности, такой как антиген СD33 (3 лектин подобный Ід, связывающий сиаловую кислоту или gp67 или CD33), АДФ-рибозилциклазу/циклическую АДФ-рибозогидролазу 1 (циклическую АДФ-рибозогидролазу 1 или Т10 или 2'-фосфо АДФ-рибозилциклазу/трансферазу 2'-фосфо циклической АДФ-рибозы или АДФ-рибозилциклазу 1 или CD38 или EC 3.2.2.6 или EC 2.4.99.20), тип C представителя А семейства 14 домена лектина (рецептор эпидермального фактора роста 5 или EGFR5 или CLEC14A), рецептор фактора роста гепатоцитов (протоонкоген c-Met или тирозин-протеинкиназа Меt или HGF/SF-рецептор или рецептор рассеивающего фактора или MET или EC 2.7.10.1), молекула адгезии эпителиальных клеток (антиген, ассоциированный с аденокарциномой, гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или эпителиальный антиген клеточной поверхности или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген KS 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или CD326 или EPCAM), ганглиозид GD3, субъединица альфа 2 рецептора интерлейкина-13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2); каппа-миеломный антиген (КМА), лямбдамиеломный антиген (LMA), латентный мембранный белок 1 (белок р63 или LMP1), ассоциированный с меланомой антиген, цитотоксичный для клеток, экспрессирующих антиген активации Т-лимфоцитов CD80 (активирующий антиген B7-1 или контр-рецептор CTLA 4 B7.1 или CD80); цитотоксичный для клеток, экспрессирующих антиген активации Т-лимфоцитов CD86 (активирующий антиген B7-2 или контр-рецептор СТLA 4 В7.2 или CD86), неактивный протеинтирозинкиназный трансмембранный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1), 3 молекулу ингибирующую Fas-апоптоз (Рецептор Fc-фрагмента IgM или регулятор Fasиндуцированного апоптоза Toso или TOSO или FAIM3 или FCMR), область цепи С Т-клеточного рецептора бета-1 (TRBC1), 2 рецептор фактора роста эндотелия сосудов (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или протеинтирозинкиназный рецептор flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или EC 2.7.10.1), альфа-фетопротеин (альфа-1 фетопротеин или альфафетоглобулин или AFP), антиген рака/яичка 1 (аутоиммуногенный антиген рака/яичка NY ESO 1 или рака/яичка 6.1 или 2 представитель семейства антигенов L или CTAG1A или CTAG1B), гликопротеин CD5 на поверхности Т-клеток (лимфоцитарный антиген T1/Leu 1 или CD5), FAP пролилэндопептидазу (170 кДа желатиназа, связанная с мембраной меланомы, или дипептедил эндопептидаза FAP или интегральная мембранная сериновая протеаза или белка альфа активации фибробластов или протеаза деградации желатина FAP или сепраза или FAP или EC 3.4.21.26 или EC 3.4.14.5), молекулу адгезии нервных клеток 1 (антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5.1H11 или CD56 или NCAM1), представитель А семейства 12 домена лектина типа С (ингибирующий миелоидный лектиноподобный рецептор типа С или 2 лектин, ассоциированный с дендритными клетками или 1 молекула, подобная лектину типа С или CLEC12A), интегрин альфа V (субъединица рецептора витронектина альфа или CD51 или ITGAV); цитоцитотоксичный для клеток, экспрессирующих бета-6 интегрин (ITGB6), альфа-2-рецепторную субъединицу рецептора интерлейкина 13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2), гликопротеин трофобластов (M6P1 или онкофетальный антиген 5T4 или 5T4 онкофетальный гликопротеин трофобластов или Wnt-активируемый ингибирующий фактор 1 или TPBG), представитель A семейства 12 доменов лектина типа С (ингибирующий миелоидный лектиноподобный рецептор типа С или 2 лектин, ассоциированный с дендритными клетками или 1 молекула, подобная лектину типа С или CLEC12A), 7 представитель семейства SLAM 7 (CD319 или мембранный белок FOAP 12 или CD2подобный рецептор, активирующий цитоцитотоксичные клетки, или новый Ly9 или белок 19A или CD2, подмножество 1 или CS1 или SLAMF7), 7 представитель семейства SLAM (CD319 или мембранный белок FOAP 12 или CD2-подобные рецептор-активирующие цитоцитотоксичные клетки или новый Ly9 или белок 19A или CD2 подгруппа 1 или CS1 или SLAMF7), иммуноглобулин, белок 3, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP3), протоонкогенную тирозинпротеинкиназу ABL1, простатическая кислая фосфатаза, OY-TES-1, ACSM2A, альфа-актинин-4, перилипин-2, альфафетопротеин, онкоген лимфоидного бластного кризиса (Lbc), представитель А1 семейства альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1A1), AML, ANKRD17, NY-BR-1, аннексин II, ARHGAP17, ARHGAP30, ARID1B, резидентный белок эндоплазматического ретикулума, 5'-аминоимидазол-4-карбоксамид-1-бета-dрибонуклеотидтрансфамилазу/инозиниказу (AICRT/I), ATR, ATXN2, ATXN2L, BAGE1, BCL11A, Bcl-xL, кластерный регион точечных разрывов, Сурвивин, Ливин/МL-IAP, НМ1.24, домен ВТВ, содержащий 2 (BTBD2), C6ORF карбоангидразу IX, CLCA2, CRT2, CAMEL, белок CAN, каспазу-5, каспазу-8, KM-HN-1, CCDC88B, циклин B1, циклин D1, CCNI, CDC2, CDC25A, CDC27, CDK12, кишечную карбоксилэстеразу, СЕР95, СНАF1A, коактозиноподобный 1, СРSF, СRYBA1, ТRAG-3, макрофагальный колониестимулирующий фактор, CSNK1A1, меланома-ассоциированный хондроитинсульфат протеогликан (MCSP), катепсин H, антиген рака легкого Китакюсю 1, P450 1B1 или CYP1B1, DDR1, DEK-онкоген, DEK-CAN,

Dickkopf-1 (DKK1), DNAJC8, DSCAML1, EEF2, фактор элонгации Ти, связывающий домен GTP или SNRP116, EIF4EBP1, человеческий белок Mena, EP300EL ETV5 или ETV6, белковый энхансер группы Polycomb гомолога 2 (EZH2), F2R, F4.2, FAM53C, фибробласт g, фактор роста 5 или FGF5, родственный белку в лейкоцитах 1 (FMNL1), фибромодулин (FMOD), FNDC3B, FKHR, GDP-L-фукоза, GAS7, GFI1, GIGYF2, GPNMB, O, A1, GPSM3, GRK2, GRM5, H3F3A, HAUS3, HERC1, HERV-K-MEL, HIVEP2, HMGN, HMHA1, гемоксигеназу-1 (HO-1), HNRPL, гепараназу, HMSD-v-кодируемый mHA, HSPA1A, Hsp70, HSPB1, ген немедленного раннего ответа X-1 (IEX-1), инсулиноподобный фактор роста (IGF)-II мРНК-связывающий белок 3 (IMP-3), IP6K1, IRS2, ITGB8, JUP, RU2AS, KANSL3, KLF10, KLF2, KLK4, КМТ2A, K-ras, липидный рецептор низкой плотности (LDLR), LDLR-FUT, Мас-2-связывающий белок, KIAA0205, LPP, LRP1, LRRC41, LSP1, LUZP1, локус К комплекса 6 антигена лимфоцитов (LY6K), MACF1, MAP1A, MAP3K11, MAP7D1, матрилин-2, Mcl-1, MDM2, маликфермент, MEF2D, MEFV, белок мембраны глобулы молочного жира ВА46 (лактадхерин), меланотрансферрин, GNT-V или Nацетилглюкозаминитрансфераза V, MIIP, MMP14, матриксная металлопротеиназа-2, MORC2, антиген меланомы p15, MUC2, MUM, MYC, MYL9, нестандартный ген миозина класса I, N4BP2, NCBP3, NCOA1, NCOR2, NFATC2, NFYC, NIFK, нинеин, NPM, полипептид NPM1-ALK1, N-ras, OAS3, Pполипептид, ОGT, OS-9, ErbB3-связывающий белок 1, PAGE-4, P21-активированная серин-киназа 2 (PAK2), нео-РАР, PARP12, PAX3, PAX3-FKHR, PCBP2, фосфоглицерат-киназу 1 (PKG1), PLEKHM2, промиелоцитарный лейкоз или PML, -RARA, POLR2A, циклофилин B, PPP1CA, PPP1R3B, пероксиредоксин 5, протеиназу 3, белок, связанный с паратиреоидным гормоном (РТНгР), рецептор-подобную протеинтирозинфосфатазу каппа, MG50, NY-MEL-1 или RAB38, RAGE, RALGAP альфа, RBM, RCSD1, рековерин, RERE, RGS5, RHAMM/CD168, RPA1, рибосомный белок L10a, рибосомный белок S2, RREB1, RSRP1, RTCB, SART, SCAP, маммаглобин A, сецернин 1, SDCB3, SFD2, RQB1, SFD2, RQB1, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, RQB1, SFD2, SFD2, RQB1, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, альфа, RBM, RCSD1, рековерин, RERE, RGS5, RHAMM/CD168, RPA1, рибосомный белок L10a, рибосомный белок S2, RREB1, RSRP1, RTCB, SART, SCAP, маммаглобин A, сецернин 1, SDCBP, SETD2, SF3B1, почечный убиквитарный белок 1, SIK1, SLRT2, SKI, белок, связывающий шпильки, SLC35A4, простеин, SLC46A1, SNRPD1, SOGA1, SON, SOX10, SOX11, SOX2, SOX-4, белок спермы 17, SPEN, SRRM2, SRSF7, SRSF8, SSX1, SSX2 или HOM-MEL-40, SSX4, STAT1, STEAP, STRAP, ART-1, SVIL, HOM-TES-14/SCP1, CD138, SYNM, SYNPO, SYT, SYT15, SYT-SSX1, SYT-SSX2, SZT2, TAPBP, TBC1D10C, TBC1D9B, hTERT, THNSL2, THOC6, TLK1, TNS3, TOP2A, TOP2B, АТФ-зависимый интерферон-респонсивный (ADIR), TP53, триозофосфат-изомеразу или TPI1, тропомиозин-4, TPX2, рецептор TRG, белок альтернативной рамки считывания Т-клеточного рецептора гамма (TARP), TRIM68, простат-специфический белок транзиторного рецепторного потенциала -p8 (trp-p8), TSC22D4, протеинкиназу ТТК (ТТК), тимидилатсинтазу (TYMS), UBE2A, вариант Kua убиквитин-конъюгирующего фермента, COA-1, USB1, NA88-A, VPS13D, BING4, WHSC1L1, WHSC2, WNK2, WT1, XBP1, XPO1, ZC3H14, ZNF106, ZNF219, фактор связывания вируса папилломы (PBF), ЕЗ убиквитин-протеин-лигазу UBR4.

В определенных воплощениях изобретения можно было бы исключить и избежать применения определенных экспрессированных рецептора/лиганда или антительной мишени или клеточной иммунотерапии, включая, без ограничения указанным; протоонкоген тирозинпротеинкиназу АВL1, цитруллинированный антиген, ErbB2/HER2, CD16, WT-1, KRAS, глипикан 3, CD3, CD20, CD226, CD155, CD123, HPV-16 E6, мелан-А/MART-1, TRAIL, связанный с рецептором DR4, LMP, MTCR, ESO, NY-ESO-1, gp100, 4SCAR-GD2/CD56, мезотелин (антиген CAK1 или пре-про-мегакариоцитарный потенцирующий фактор или MSLN); ингибитор синтезу ДНК; антагонист гистаминового рецептора Н1 (HRH1); ингибитор простагландин G/H синтазы 2 (циклооксигеназа 2 или СОХ2 или простагландин эндопероксид синтаза 2 или PHS II или простагландин H2 синтаза 2 или PTGS2 или EC 1.14.99.1), CD19 (поверхностный антиген В-лимфоцитов, антиген В4 или дифференцировочный антиген CD19 или Т-клеточный антиген Leu 12 или CD19), молекулу клеточной адгезии 5 (карциноэмбриональный антиген или CEA или мекониевый антиген 100 или CD66e или CEACAM5); агонист рецептора интерлейкина 2 (IL2R), рецептор эпидермального фактора роста (протоонкоген с ErbB 1 или рецепторная протеинтирозинкиназа erbB 1 или HER1 или ERBB1 или EGFR или EC 2.7.10.1); ДНК-лигазу (EC 6.5.1.); ДНК-лигазу (EC 6.5.1.), ингибитор ДНК-полимеразы альфа (POLA или ЕС 2.7.7.7); ингибитор ДНК-примазы (ЕС 2.7.7.6); ингибитор рибонуклеозиддифосфатредуктазы (рибонуклеотидредуктазы или RRM или EC 1.17.4.1); ингибитор РНКполимеразы II (RNAP II или Pol II или EC 2.7.7.6), ингибитор ДНК-полимеразы (EC 2.7.7.7); ингибитор ДНК-топоизомеразы II (ЕС 5.99.1.3); CD22, мезо, ДНК-примазу (ЕС 2.7.7.6); ингибитор лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD L1 или B7 гомолог 1 или CD274); ингибитор РНКполимеразы II (RNAP II или Pol II или EC 2.7.7.6), ингибитор гистон лизин-N-метилтрансферазы EZH2 (ENX 1 или энхансер гомолога 2 Zeste или лизин-N-метилтрансферазы 6 или EZH2 или EC 2.1.1.43); лиганда 1 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD L1 или B7 гомолог 1 или CD274), антагонист СХС-рецептора хемокинов типа 4 (FB22 или Фузии или HM89 или LCR1 или лейкоцитарный рецептор из семи трансмембранных доменов или ассоциированный с липополисахаридом белок 3 или рецептор производного стромальных клеток 1 NPYRL или CD184 или CXCR4); рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (CD114 или GCSFR или CSF3R), ингибитор агониста аденозиндеаминазы (аденозин-аминогидролазы или ADA или EC 3.5.4.4); 17 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (антиген созревания В-клеток или CD269 или TNFRSF17), цитоцитотоксический для клеток, экспрессирующих неактивный трансмембранный тирозинпротеинкиназный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы, или ROR1 или EC 2.7.10.1); гликопротеин Т-клеточной поверхности эпсилон-цепи CD3 (эпсилон-цепь антигена Т-клеточной поверхности Т3/Leu 4 или CD3E); ингибитор дигидрофолатредуктазы (DHFR или EC 1.5.1.3); ингибитор эфрина типа А 2 (ингибитор эпителиальных клеточных или тирозин-протеинкиназных рецепторов ЕСК или ЕРНА2 или EC 2.7.10.1); агонист глюкокортикоидных рецепторов (GR или подсемейство ядерных рецепторов 3, группа С, 1 представитель, или NR3C1); ингибитор набора рецепторов фактора роста тучных/стволовых клеток (протоонкоген c-Kit или набор тирозин-протеинкиназы или v-Kit Харди Цукермана 4 гомолог вирусного онкогено кошачьей саркомы, или белок Piebald Trait или набор p145 с или CD117, или KIT, или ЕС 2.7.10.1); ингибитор бета-рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов (бета-типа рецептора фактора роста, полученного из тромбоцитов, или представителя В семейства подобных антигену CD140, или рецептора 1 фактора роста, полученного из тромбоцитов, или CD140b, или PDGFRB, или EC 2.7.10.1); ингибитор тубулина; ингибитор тирозин-протеинкиназы CSK (с-Src-киназа или протеинтирозинкиназа СҮL или СSK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкогена Syn или протоонкогена c-Fyn или Src-подобной киназы или p59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарная терминальная Src-киназа или протеин YT16 или протоонкоген Lck или T-клеточная специфическая протеинтирозинкиназа или лимфоцит-специфичная протеин-тирозинкиназа или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Yes (протоонкогена c-Yes или p61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2), ингибитор фактора некроза опухоли (кахектин или TNF альфа или 2 представитель суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли или TNF а или TNF), ингибитор переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (респонсивный фактор острой фазы или белок, связывающий белок APRF или STAT3), ингибитор Всг-Abl тирозинкиназы (ЕС 2.7.10.2); дигидрофолатредуктазу (DHFR или EC 1.5.1.3); рецептор эфрина типа A 2 (рецептор киназы эпителиальных клеток или тирозин-протеинкиназы ЕСК или ЕРНА2 или ЕС 2.7.10.1); рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток Kit (протоонкоген с-Kit или набор протеинтирозинкиназы или v- Kit Харди Цукермана 4 гомолог онкогена вирусной саркомы кошек или белок Piebald Trait или набор p145 с или CD117 или KIT или EC 2.7.10.1); бета-рецептор фактора роста, полученный из тромбоцитов, бета-тип (рецептор фактора роста, полученный из тромбоцитов, или представитель В семейства подобных антигену CD140, или рецептор 1, полученный из тромбоцитов, или CD140b, или PDGFRB, или EC 2.7.10.1); тубулин; ингибитор тирозин-протеинкиназы СSK (с-Src-киназы или протеин-тирозинкиназы СYL или CSK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкогена Syn или протоонкогена с-Fyn или Src-подобной киназы или p59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарной терминальной Src-киназы или протеин YT16 или протоонкогена Lck или Тклеточной специфической протеин-тирозинкиназы или лимфоцит-специфичной протеин-тирозинкиназы или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Yes (протоонкоген c-Yes или р61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2); активатор каспазы 9 (активатора апоптотической протеазы Mch 6 или активирующей апоптотическей протеазы 3 или ICE-подобной апоптотической протеазы 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62); антиген стволовых клеток простаты (PSCA), антиген меланомы, преимущественно экспрессируемый в опухолях (антиген 130 рака/ яичка или Ора-взаимодействующий белок 4 или OIP4 или преимущественно экспрессируемый антиген меланомы или PRAME), переносчик сигнала и активатор транскрипции 3 (респонсивный фактор острой фазы или ингибитор связывающего ДНК белка APRF или STAT3), антиген CD44 (CDw44 или эпикан или рецептор внеклеточной матрицы III или GP90, рецептор хоминга/адгезии лимфоцитов или HUTCH I, или гепарансульфат, протеогликан или антиген Негmes, или гиалуронатный рецептор, или фагоцитарный гликопротеин 1, CDG 1) рецепторная тирозинкиназа AXL (anexelekto), GAS6, рецепторные тирозинкиназы TAM, TYRO-3 (также известный как Brt, Dtk, Rse, Sky и Tif), AXL (также известный как Ark, Туго7 и Ufo) и MER (также известный как Eyk, Nym и Туго 12), СТLА4, 8 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (CD30Lрецептор или антиген Ki 1 или антиген активации лимфоцитов CD30 или CD30 или TNFRSF8), активатор каспазы 9 (апоптотическая протеаза Mch 6 или апоптотическая протеаза А активирующий фактор 3 или ICE, такой как апоптотическая протеаза 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62); Цитоцитотоксичность для клеток, экспрессирующих ганглиозид GD2; ингибитор простагландин G/H-синтазы 1 (циклооксигеназы 1 или COX1 или простагландин эндопероксид синтазы 1 или простагландин синтазы H2 1 или PTGS1 или EC 1.14.99.1); цитокины, интерлейкины, клаудин 6 (скуллин или CLDN6), NKG2D, MICA, MICB и ULBP 1-6, NKp30, B7H6 (NCR3LG1), Bag6, семейство B7, активатор лиганда CD40 (Т-клеточного антигена Gp39 или белка-активатора, родственного TNF или 5 представителя суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли или CD154 или CD40LG); Активатор интерлейкина 12 (IL12), альфа-субъединица рецептора интерлейкина 3 (IL3RAMast/рост стволовых клеток F), активатор рецептора Kit (протоонкоген с-Кіt или набор тирозинпротеинкиназы или v- Кіt Харди Цукермана, 4 гомолог онкогена вируса саркомы кошки, или белок Piebald Trait или p145 c-Kit или CD117 или KIT или EC 2.7.10.1) антагонист; ингибитор протоонкогенной рецепторной тирозин-протеинкиназы Ret (12 представитель семейства катгеринов или протоонкоген cRet или RET или EC 2.7.10.1); антагонист тирозинкиназного рецептора типа FLT3 (FMSподобная тирозинкиназа 3 или рецептор цитокина FL или тирозинкиназа 1 стволовых клеток или киназа печени плода 2 или CD135 или FLT3 или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 (FMS-подобная тирозинкиназа 1 или рецепторная тирозинкиназа FLT или тирозинпротеинкиназа FRT или рецептор фактора проницаемости сосудов или VEGFR1 или FLT1 или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора 2 сосудистого эндотелиального фактора роста (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или протеинтирозинкиназный рецептор flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или EC 2.7.10.1); антагонист рецептора фактора роста эндотелия сосудов 3 (FMS-подобная тирозинкиназа 4 или рецепторная тирозинкиназа FLT4 или VEGFR3 или FLT4 или EC 2.7.10.1), активатор каспазы 9 (апоптозная протеаза Мсh 6 или апоптозная протеаза активирующий фактор 3 или ICE-подобная апоптозная протеаза 6 или CASP9 или EC 3.4.22.62), антагонист цитоцитотоксического Т-лимфоцитного белка 4 (цитоцитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 или CD152 или CTLA4), антиген CD33 поверхности миелоидных клеток (Ig, связывающий сиаловую кислоту, подобный лектину 3 или gp67 или CD33), рецептор фактора роста гепатоцитов (протоонкоген c-Met или тирозин-протеинкиназа Met, или HGF/SF-рецептор, или рецептор фактора рассеяния, или MET или ЕС 2.7.10.1), молекулу адгезии эпителиальных клеток (ассоциированный аденокарциномой антиген или гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или эпителиальный антиген клеточной поверхности или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген KS 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или CD326 или EPCAM), ганглиозид GD2, антиген Льюиса Y (CD174), латентный мембранный белок 1 (белок р63 или LMP1), муцин 1 (ассоциированный с карциномой молочной железы антиген DF3 или эписиалин или H23AG или Krebs Von Den Lungen 6 или PEMT или мочевой муцин реактивный к арахису или полиморфный эпителиальный мембранный муцин или опухольассоциированный эпителиальный мембранный антиген или опухоль-ассоциированный муцин или CD227 или MUC1), С-область 1 цепи Т-клеточного рецептора бета (TRBC1), рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или рецептор протеин-тирозинкиназы flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или EC 2.7.10.1), BCMA, PD-1, рецептор интерлейкина-6, NKR2, CX-072, Т-лимфоцитарный белок 4 (цитоцитотоксический Тлимфоцит-ассоциированный антиген 4 или CD152 или CTLA4); ингибитор Серин/треонин протеинкиназы B Raf (р94 или протоонкоген B Raf или v Raf гомолог B1 онкогена вируса мышиной саркомы или BRAF или EC 2.7.11.1), муцин 16 (опухолевый маркер, связанный с раком яичника CA125 или антиген рака яичника CA125 или MUC); ингибитор Всг-Abl тирозинкиназы (EC 2.7.10.2); ингибитор тирозинпротеинкиназы CSK (с-Src-киназа или протеин-тирозинкиназа CYL или CSK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Fyn (протоонкогена Syn или протоонкогена с-Fyn или Src-подобной киназы или р59 Fyn или FYN или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин-протеинкиназы Lck (лейкоцитарная терминальная Src-киназа или протеин YT16 или протоонкоген Lck или Т-клеточная специфическая протеинтирозинкиназа или лимфоцит-специфичная протеин-тирозинкиназа или p56 LCK или LCK или EC 2.7.10.2); ингибитор тирозин протеинкиназы Yes (протонкоген c-Yes или p61 Yes или YES1 или EC 2.7.10.2), ингибитор циклинзависимой киназы 1 (р34 протеинкиназа или протеинкиназа 1 клеточного деления 1 или гомолог контрольного белка 2 клеточного деления или CDK1 или EC 2.7.11.22 или EC 2.7.11.23); ингибитор циклин-зависимой киназы 2 (р33 протеинкиназа или протеинкиназа 1 клеточного деления 2 или СDК2 или ЕС 2.7.11.22); агонист альфа-субъединицы рецептора гранулоцитарномоноцитарного колониестимулирующего фактора (CDw116 или CD116 или CSF2RA), EGFRVIII, ингибитор тирозин-протеинкиназы SYK (тирозинкиназа селезенки или р72 Syk или SYK или EC 2.7.10.2), альфа-фетопротеин (альфа 1 фетопротеин или альфа-фетоглобулин или AFP), антиген рака/яичка 1 (аутоиммуногенный антиген рака/яичка или антиген рака/яичка 6.1 или 2 представитель семейства антигенов L или CTAG1A или CTAG1B); Антиген HBV, представитель семейства EGFR, герин, ингибитор тирозинкиназы ВТК (тирозинкиназа Брутона или киназа предшественников В-клеток или тирозинкиназа агаммаглобулинемии или ВТК или ЕС 2.7.10.2), СD4, молекула адгезии эпителиальных клеток (аденокарцинома-ассоциированный антиген или гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или антиген поверхности эпителиальных клеток или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген KS 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный соединять кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или СD326 или EPCAM), пролил эндопептидазу FAP (170 кДа желатиназа, связанная с мембраной меланомы, или дипептедил эндопептидаза FAP или интегральная мембранная сериновая протеаза или белка альфа активации фибробластов или протеаза деградации желатина FAP или сепраза или FAP или EC 3.4.21.26 или EC 3.4.14.5), молекулу адгезии нервных клеток 1 (антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5.1Н11 или CD56 или NCAM1); рецептор фактора роста эпидермиса (протоонкоген с ErbB 1 или рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB 1 или HER1 или ERBB1 или EGFR или EC 2.7.10.1), антагонист трансмембранной рецепторной тирозин-протеинкиназы ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1); опухолевый белок Вильмса (WT33 или WT1); субъединицу альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2), гликопротеин трофобластов (М6Р1 или онкофетальный антиген 5Т4 или онкофетальный гликопротеин трофобластов 5T4 или Wnt -активируемый ингибирующий фактор 1 или TPBG), 7 представитель семейства SLAM (CD319 или мембранный белок FOAP 12 или CD2-подобный рецептор, активирующий цитотоксисные клетки или новый Ly9 or Protein 19 A or CD2 подмножество 1 или CS1 или SLAMF7), ингибитор В-клеточной лимфомы 2 (Bcl 2); ингибитор ДНК (Цитозин 5) метилтрансферазы 1 (СХХС-тип белок цинковых пальцев 9 или ДНК-метилтрансфераза HsaI или MCMT или DNMT1 или EC 2.1.1.37), ROR1, CD19&CD40L, авидин (EGFRiiiv), рецептор фолата, CD30, pmel CD*8 T, CD33, NKR2, эпителиальный опухолевый антиген (ЕТА), тирозиназа, меланома-ассоциированный антиген, аномальные продукты ras, р53, альфа-фетопротеин (AFP), CA-125, CA15-3, CA27-29, CA19-9, кальцитонин, кальретинин, CD34, CD99 MIC 2, CD117, хромогранин, цитокератин (различные типы: TPA, TPS, Cyfra21-1), десмин, антиген эпителиальной мембраны (EMA), фактор VIII, CD31 FL1, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок жидкости фиброзно-кистозной болезни (GCDFP-15), HMB-45, хорионический гонадотропин человека (hCG), иммуноглобулин, ингибин, кератин (различные типы), маркер лимфоцитов (различные типы), BCR -ABL, Муо D1, мышечно-специфический актин (MSA), нейрофиламент, нейронспецифическую энолазу (NSE), плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), простат-специфический антиген (PSA), PTPRC (CD45), белок S100, актин гладких мышц (SMA), синаптофизин, тимидинкиназу, тиреоглобулин (Тд), фактор транскрипции щитовидной железы-1 (ТТF-1), опухолевый М2-РК, виментин, SV40, аденовирус Elb-58kd, IGF2B3, убиквитарный (низкий уровень), калликреин 4, KIF20A, ленгсин, Meloe, MUC5AC, незрелый рецептор ламинина, TAG-72, HPV E6, HPV E7, BING-4, Кальцийактивированный хлоридный канал 2, циклин-В1, 9D7, Ер-САМ, ЕрhA3, теломеразу, SAP-1, Семейство BAGE, семейство CAGE, семейство GAGE, семейство MAGE, семейство SAGE, семейство XAGE, семейство SAGE, семейст мейство LAGE-1, PRAME, SSX-2, pmel17, тирозиназу, TRP-1/-2, полиппептид P, MC1R, β-катенин, Простата-специфическая антиген, BRCA1, BRCA2, CDK4, CML66, фибронектин, MART-2, Ras, TGF-бетарецептор II, Т-клеточный рецептор (TCR), BLOC1S6, CD10/неприлизин, CD24, CD248, CD5/кластер дифференцировки 5, CD63/Tspan-30/тетраспанин-30, CEACAM5/CD66e, CT45A3, CTAG1A, CXORF61, DC, GPA33, HPSE, KLK3, LCP1, LRIG3, LRRC15, мегакариоцит потенцирующий фактор, MOK, MUC4, NDNL2, OCIAD1, PMPCB, PTOV1, RCAS1/EBAG9, RNF43, ROPN1, RPLP1, SARNP, SBEM/MUCL1, TRP1/TYRP1, CA19-9, неактивный тирозин-протеинкиназный трансмембранный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1), тирозинкиназный рецептор ALK (киназа анапластической лимфомы или CD246 или ALK или EC 2.7.10.1), антиген стволовых клеток простаты (PSCA), антиген меланомы, преимущественно экспрессируемый в опухолях (антиген рака/яичка 130 или Ора-взаимодействующий белок 4 или ОІР4 или преимущественно экспрессируемый антиген меланомы или PRAME), ингибитор переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (респонсивной фактор острой фазы или ДНК-связывающий белок APRF или STAT3), антиген CD44 (CDw44 или эпикан или рецептор внеклеточной матрицы III или рецептор адгезии лимфоцитов GP90 или HUTCH I, или гепарансульфат, протеогликан, или антиген Hermes, или гиалуронатный рецептор CDCD или фагоцитарный гликопротеин-1, CD44), активатор лиганда CD40 (Т-клеточный антиген Gp39 или родственный TNF активационный белок или 5 представитель суперсемейства лиганда фактора некроза опухоли или CD154 или CD40LG); представитель 13B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (трансмембранный активатор и CAML-интерактор или CD267 или TACI или TNFRSF13B); Цитоцитотоксичный для клеток, экспрессирующих 17 представитель суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (антиген созревания B-клеток или CD269 или TNFRSF17), антиген CD276 (3 гомолог B7 или 4Ig B7 H3 или костимулирующая молекула или CD276), антиген миелоидной клеточной поверхности, такой как антиген CD33 (3 лектин подобный Ig, связывающий сиаловую кислоту или gp67 или АДФ-рибозилциклазу/циклическую АДФ-рибозогидролазу 1 (циклическую рибозогидролазу 1 или Т10 или 2 'фосфо АДФ-рибозилциклазу/трансферазу 2' фосфо циклоАДФ-рибозы или АДФ-рибозилциклазу 1 или СD38 или ЕС 3.2.2.6 или ЕС 2.4.99.20), тип С представителя А семейства 14 домена лектина (рецептор эпидермального фактора роста 5 или EGFR5 или CLEC14A), рецептор фактора роста гепатоцитов (протоонкоген с-Met или тирозин-протеинкиназа Met или HGF/SF-рецептор или рецептор рассеивающего фактора или МЕТ или ЕС 2.7.10.1), молекула адгезии эпителиальных клеток (антиген, ассоциированный с аденокарциномой, гликопротеин клеточной поверхности Тгор 1 или эпителиальный антиген клеточной поверхности или эпителиальный гликопротеин 314 или антиген КЅ 1/4 или KSA или опухоль-ассоциированный кальциевый сигнальный трансдуктор 1 или CD326 или EPCAM), ганглиозид GD3, субъединица альфа 2 рецептора интерлейкина-13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2); каппа-миеломный антиген (KMA), лямбда-миеломный антиген (LMA), латентный мембранный белок 1 (белок р63 или LMP1), ассоциированный с меланомой антиген, цитотоксичный для клеток, экспрессирующих антиген активации Т-лимфоцитов CD80 (активирующий антиген B7-1 или контр-рецептор СТLA 4 B7.1 или CD80); цитотоксичный для клеток, экспрессирующих антиген активации Т-лимфоцитов CD86 (активирующий антиген B7-2 или контр-рецептор CTLA 4 B7.2 или CD86), неактивный протеинтирозинкиназный трансмембранный рецептор ROR1 (1 белок, родственный рецептору нейротрофической тирозинкиназы или ROR1 или EC 2.7.10.1), 3 молекулу ингибирующую Fas-апоптоз (Рецептор Fc-фрагмента IgM или регулятор Fas-индуцированного апоптоза Toso или TOSO или FAIM3 или FCMR), область цепи С Т-клеточного рецептора бета-1 (TRBC1), 2 рецептор фактора роста эндотелия сосудов (фетальная печеночная киназа 1 или рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, или протеинтирозинкиназный рецептор flk 1 или VEGFR2 или CD309 или KDR или ЕС 2.7.10.1), альфа-фетопротеин (альфа-1 фетопротеин или альфа-фетоглобулин или АFP), антиген рака/яичка 1 (аутоиммуногенный антиген рака/яичка NY ESO 1 или рака/яичка 6.1 или 2 представитель семейства антигенов L или CTAG1A или CTAG1B), гликопротеин CD5 на поверхности Т-клеток (лимфоцитарный антиген T1/Leu 1 или CD5), FAP пролилэндопептидазу (170 кДа желатиназа, связанная с мембраной меланомы, или дипептедил эндопептидаза FAP или интегральная мембранная сериновая протеаза или белка альфа активации фибробластов или протеаза деградации желатина FAP или сепраза или FAP или EC 3.4.21.26 или EC 3.4.14.5), молекулу адгезии нервных клеток 1 (антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5.1Н11 или CD56 или NCAM1), представитель А семейства 12 домена лектина типа С (ингибирующий миелоидный лектиноподобный рецептор типа С или 2 лектин, ассоциированный с дендритными клетками или 1 молекула, подобная лектину типа С или CLEC12A), интегрин альфа V (субъединица рецептора витронектина альфа или CD51 или ITGAV); цитоцитотоксичный для клеток, экспрессирующих бета-6 интегрин (ITGB6), альфа-2-рецепторную субъединицу рецептора интерлейкина 13 (белок, связывающий интерлейкин 13 или CD213a2 или IL13RA2), гликопротеин трофобластов (М6Р1 или онкофетальный антиген 5Т4 или 5Т4 онкофетальный гликопротеин трофобластов или Wnt-активируемый ингибирующий фактор 1 или TPBG), представитель A семейства 12 доменов лектина типа С (ингибирующий миелоидный лектиноподобный рецептор типа С или 2 лектин, ассоциированный с дендритными клетками или 1 молекула, подобная лектину типа С или CLEC12A), 7 представитель семейства SLAM 7 (CD319 или мембранный белок FOAP 12 или CD2-подобный рецептор, активирующий цитоцитотоксичные клетки, или новый Ly9 или белок 19A или CD2 подмножество 1 или CS1 или SLAMF7), 7 представитель семейства SLAM (CD319 или мембранный белок FOAP 12 или CD2подобный рецептор, активирующий цитоцитотоксичные клетки, или новый Ly9 или белок 19А или CD2 подгруппа 1 или CS1 или SLAMF7), иммуноглобулин, белок 3, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (МRР3), протоонкогенную тирозинпротеинкиназу ABL1, простатическая кислая фосфатаза, OY-TES-1, ACSM2A, альфа-актинин-4, перилипин-2, альфа-фетопротеин, онкоген лимфоидного бластного кризиса (Lbc), представитель A1 семейства альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1A1), AML, ANKRD17, NY-BR-1, аннексин II, ARHGAP17, ARHGAP30, ARID1B, резидентный эндоплазматического ретикулума, 5'-аминоимидазол-4-карбоксамид-1-бета-dрибонуклеотидтрансфамилазу/инозиниказу (AICRT/I), ATR, ATXN2, ATXN2L, BAGE1, BCL11A, Bcl-xL, кластерный регион точечных разрывов, сурвивин, ливин/МL-IAP, НМ1.24, домен ВТВ, содержащий 2 (BTBD2), C6ORF карбоангидразу IX, CLCA2, CRT2, CAMEL, белок CAN, каспазу-5, каспазу-8, КМ-HN-1, CCDC88B, циклин B1, циклин D1, CCNI, CDC2, CDC25A, CDC27, CDK12, кишечную карбоксилэстеразу, СЕР95, СНАF1A, коактозиноподобный 1, СРSF, CRYBA1, TRAG-3, макрофагальный колониестимулирующий фактор, CSNK1A1, меланома-ассоциированный хондроитинсульфат протеогликан (MCSP), катепсин H, антиген рака легкого Китакюсю 1, P450 1B1 или CYP1B1, DDR1, DEK-онкоген, DEK-CAN, Dickkopf-1 (DKK1), DNAJC8, DSCAML1, EEF2, фактор элонгации Тu, связывающий домен GTP или SNRP116, EIF4EBP1, человеческий белок Mena, EP300EL ETV5 или ETV6, белковый энхансер группы Polycomb гомолога 2 (EZH2), F2R, F4.2, FAM53C, фибробласт g, фактор роста 5 или FGF5, родственный белку в лейкоцитах 1 (FMNL1), фибромодулин (FMOD), FNDC3B, FKHR, GDP-L-фукоза, GAS7, GFI1, GIGYF2, GPNMB, O, A1, GPSM3, GRK2, GRM5, H3F3A, HAUS3, HERC1, HERV-K-MEL, HIVEP2, HMGN, HMHA1, гемоксигеназу-1 (HO -1), HNRPL, гепараназу, HMSD-v-кодируемый mHA, HSPA1A, Hsp70, HSPB1, ген немедленного раннего ответа X-1 (LEX-1), инсулиноподобный фактор роста (IGF) -II мРНК-связывающий белок 3 (IMP-3), LP6K1, IRS2, ITGB8, JUP, RU2AS, KANSL3, KLF10, KLF2, KLK4, КМТ2A, K-гаs, липидный рецептор низкой плотности (LDLR), LDLR-FUT, Мас-2-связывающий белок, KIAA0205, LPP, LRP1, LRRC41, LSP1, LUZP1, локус К комплекса 6 антигена лимфоцитов (LY6K), MACF1, MAP1A, MAP3K11, MAP7D1, матрилин-2, Mcl-1, MDM2, маликфермент, MEF2D, MEFV, белок мембраны глобулы молочного жира ВА46 (лактадхерин), меланотрансферрин, GNT-V или Nацетилглюкозаминитрансфераза V, MIIP, MMP14, матриксная металлопротеиназа-2, MORC2, антиген меланомы p15, MUC2, MUM, MYC, MYL9, нестандартный ген миозина класса I, N4BP2, NCBP3, NCOA1, NCOR2, NFATC2, NFYC, NIFK, нинеин, NPM, полипептид NPM1-ALK1, N-ras, OAS3, Pполипептид, OGT, OS-9, ErbB3-связывающий белок 1, PAGE-4, P21-активированная серин-киназа 2 (PAK2), нео-РАР, PARP12, PAX3, PAX3-FKHR, PCBP2, фосфоглицерат-киназу 1 (PKG1), PLEKHM2, промиелоцитарный лейкоз или PML, -RARA, POLR2A, циклофилин B, PPP1CA, PPP1R3B, пероксиредоксин 5, протеиназу 3, белок, связанный с паратиреоидным гормоном (РТНгР), рецептор-подобную протеинтирозинфосфатазу каппа, MG50, NY-MEL-1 или RAB38, RAGE, RALGAP альфа, RBM, RCSD1, рековерин, RERE, RGS5, RHAMM/CD168, RPA1, рибосомный белок L10a, рибосомный белок S2, RREB1, RSRP1, RTCB, SART, SCAP, маммаглобин A, сецернин 1, SDCB3, SFD2, RQB1, SFD2, RQB1, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, RQB1, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, SFD2, альфа, RBM, RCSD1, рековерин, RERE, RGS5, RHAMM/CD168, RPA1, рибосомный белок L10a, рибосомный белок S2, RREB1, RSRP1, RTCB, SART, SCAP, маммаглобин A, сецернин 1, SDCBP, SETD2, SF3B1, почечный убиквитарный белок 1, SIK1, SLRT2, SKI, белок, связывающий шпильки, SLC35A4, простеин, SLC46A1, SNRPD1, SOGA1, SON, SOX10, SOX11, SOX2, SOX-4, белок спермы 17, SPEN, SRRM2, SRSF7, SRSF8, SSX1, SSX2 или HOM-MEL-40, SSX4, STAT1, STEAP, STRAP, ART-1, SVIL, HOM-TES-14/SCP1, CD138, SYNM, SYNPO, SYT, SYT15, SYT-SSX1, SYT-SSX2, SZT2, TAPBP, TBC1D10C, TBC1D9B, hTERT, THNSL2, THOC6, TLK1, TNS3, TOP2A, TOP2B, ATФ-зависимый интерферон-респонсивный (ADIR), TP53, триозофосфат-изомеразу или TPI1, тропомиозин-4, TPX2, рецептор TRG, белок альтернативной рамки считывания Т-клеточного рецептора гамма (TARP), TRIM68, простат-специфический белок транзиторного рецепторного потенциала -p8 (trp-p8), TSC22D4, протеинкиназу TTK (TTK), тимидилатсинтазу (TYMS), UBE2A, вариант Kua убиквитин-конъюгирующего фермента, COA-1, USB1, NA88-A, VPS13D, BING4, WHSC1L1, WHSC2, WNK2, WT1, XBP1, XPO1, ZC3H14, ZNF106, ZNF219, фактор связывания вируса папилломы (PBF), E3 убиквитин-протеин-лигазу UBR4.

Домены-активаторы Т-клеток.

Домен-активатор Т-клеток CAR Т или другой целевой клеточной терапии может представлять собой 4-1BB, CD3, CD3-дзета, цитоплазматический сигнальный домен CD3-дзета и использует природную костимулирующую молекулу DAP10 или любой другой подходящий домен-активатор Т-клеток, включая, без ограничения указанным CD28, 41BB, ICOS, CD3z-CD28-41BB, CD3z-CD28-OX40, CD27 или любой их комбинацией.

Продуцирование антитела или рецептора, которые должны быть экспрессированы клеточным иммунотерапевтическим средством.

Продуцирование экспрессированного рецептора/лиганда или антитела может осуществляться любым способом, включая технологию Conditionally Active Biologies (CAB, биологические препараты, активные в определенных условиях). Антитело может быть одноцепочечным или двухцепочечным. Антитело может быть слитым белком Fc, Fab, F(ab')₂, Fab', вариабельным фрагментом с одной цепью, di-scFv, однодоменным антителом, трифункциональным антителом, химически связанным или би-специфичным рекрутером Т-клеток.

Предварительная обработка клеточной иммунотерапии.

Предварительная обработка клеточной иммунотерапии in vitro или ex vivo может проводиться и не неисключительно относится к интерлейкину-1, интерлейкину-2, интерлейкину-7, интерлейкину-15, аллогенному PBMC, анти-CD3, анти-CD3 и 28, пептиду HA 512-520, IL2 и анти-CD3 и CD28, активации PBMC, PMA/иономицину, PHA, Con A, LPS, PWM, митогену фитолакки, комитогенным моноклональным антителам (mAb) CD2/CD2R, суперантигенному стафилококковому энтеротоксину B (SEB) и специфическому антигену Candida albicans, SLAM, CD80 или CD86, сшитому с CD28, дексаметазону или другим стероидам, или любой комбинации вышеуказанных предварительных обработок.

В некоторых воплощениях изобретения предварительная обработка клеточной иммунотерапии in vitro или ex vivo должна исключать лечение дексаметазоном или другими стероидами, интерлейкином-1, интерлейкином-2, интерлейкином-7, интерлейкином-15, аллогенными PBMC, анти-CD3, анти-CO28, анти-CD3 и 28, пептидом НА 512-520, IL2 и анти-CD3 и CD28, активацией PBMC, PMA/иономицином, PHA, Con A, LPS, PWM, митогеном фитолакки, комитогенными моноклональными антителами (mAb) CD2/CD2R, суперантигенным стафилококковым энтеротоксином В (SEB) и специфическим антигеном Candida albicans, SLAM, CD80 или CD86, сшитыми с CD28, дексаметазоном или другим стероидом, или любой комбинацией вышеуказанных предварительных обработок.

Заболевания, подлежащие лечению, неисключительно относятся ко всем видам раковых заболеваний, аутоиммунных заболеваний и инфекционных заболеваний.

В определенных воплощениях изобретения будет идентифицирован и/или выбран пациент, у которого имеется одно или несколько заболеваний из числа раковых, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Следующий список и таблицы содержат список заболеваний, которые могут быть использованы для идентификации и/или выбора пациента:

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, множественная миелома, аллерген специфической иммунотерапия, аутосомно-доминантная гаплонедостаточность, синдром переднего межкостного нерва предплечья, синдром Черджа-Строса, системный васкулит, хроническая реакция "трансплантант против хозина", синдром опсоклонуса-миоклонуса, некротизирующая аутоиммунная миопатия (NAM), легочные саркоматоидные карциномы легкого, макроглобулинемия Вальденстрема (WM), фертильность, болезнь Бехчета, очаговая алопеция (АА), острая хроническая печеночная недостаточность, меланома, "синдром организованного бронхиолита", энцефалит, болезнь минимальных изменений, или пациент, получающий терапию парадоксальной реакции на лечение ракового заболевания, или сублингвальная иммунотерапия (SLIT) или подкожная иммунотерапия (SCIT), или имеющий:

заболевание (источник заболевания) инфекцию Acinetobacter (Acinetobacter baumannii), Actinomycosis (Actinomyces israelii, Actinomyces gerencseriae и Propionibacterium propionicus) африканскую сонную болезнь или африканский трипаносомоз (Тгурапоsoma brucei), СПИД (вирус приобретенного иммунодефицита, синдром иммунодефицита, гнойный иммунодефицит) Анаплазмоз (виды Anaplasma), ангиостронгилиаз (Angiostrongylus), анисакиоз (Anisakis), сибирскую язву (Bacillus anthracis), инфекцию Arcanobacterium haemolyticum), аргентинскую геморрагическую лихорадку (Junin vims), аскаридоз (Аscaris lumbricoides), аспергиллиоз (виды Aspergillus), астровирусную инфекцию (семейство Astroviridae), бабезиоз (виды Babesia), инфекцию Bacillus cereus (Bacillus cereus), бактериаль-

ную пневмонию (множественные бактерии), бактериальный вагиноз (перечень микробиоты бактериального вагиноза), инфекцию бактероидов (виды Bacteroides), балантидиоз (Balantidium coli), бартонеллёз (Bartonella), байлисаскаридоз (виды Baylisascaris), инфекцию вируса ВК (вирус ВК), черную пьедра (Piedraia hortae), бластоцистоз (виды Blastocystis), бластомикоз (Blastomyces dermatitidis), боливийскую геморрагическую лихорадку (вирус Мачупо), ботулизм (ботулизм и младенческий ботулизм) (Clostridium botulinum; Примечание: ботулизм не является инфекцией Clostridium botulinum, а вызывается потреблением ботулинического токсина), бразильскую геморрагическую лихорадку (вирус Sabiá), бруцеллез (виды Brucella), бубонную чуму (бактериальное семейство Enterobacteriaceae), инфекцию Burkholderia, обычно Burkholderia серасіа и другие виды Burkholderia, язву Buruli (Mycobacterium ulcerans), калицивирусную инфекцию (Norovirus и Sapovirus) (семейство Caliciviridae), кампилобактериоз (виды Campylobacter), кандидоз (монилиаз; молочница) (обычно Candida albicans и другие виды Candida), Capillariasis (кишечную болезнь из-за Capillaria philippinensis, заболевание печени из-за Capillaria hepatica и легочное заболевание из-за Capillaria aerophila), болезнь Карриона (Bartonella bacilliformis), болезнь кошачьих царапин (Bartonella henselae), целлюлит (обычно Streptococcus группы A и Staphylococcus), болезнь Шагаса (американский трипаносомоз) (Trypanosoma cruzi), шанкроид (Haemophilus ducreyi), ветряную оспу (вирус Varicella zoster (VZV)), Чикунгунья (Alphavirus), хламидия (Chlamydia trachomatis), инфекцию Chlamydophila pneumoniae (тайваньский острый респираторный агент или TWAR) (Chlamydophila pneumoniae), холера (Vibrio cholerae), хромобластомикоз (обычно Fonsecaea pedrosoi), хитридиомикоз (Batrachochytrium dendrabatidis), клонорхоз (Clonorchis sinensis), колит, вызванный Clostridium difficile (Clostridium difficile), кокцидиридомикоз (Coccidioides immitis и Coccidioides posadasii), колорадскую клещевую лихорадку (CTF) (вирус колорадской клещевой лихорадки (CTFV)), простуда (острый вирусный ринофарингит; Асиte согуга) (обычно риновирусы и коронавирусы), болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD) (PRNP), геморрагическую лихорадку Конго-Крым (ССНF) (вирус геморрагической лихорадки Конго-Крым), криптококкоз (Cryptococcus neoformans), криптоспоридиоз (виды Cryptosporidium), синдром larva migrans, кожную форма (CLM) (обычно Ancylostoma braziliense; множество других паразитов), циклоспориаз (Cyclospora cayetanensis), цистицеркоз (Taenia solium), цитомегаловирусную инфекцию (цитомегаловирус), лихорадку Денге (вирусы Денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) - флавивирусы), инфекцию Desmodesmus (зеленые водоросли Desmodesmus armatus), диентамебиаз (Dientamoeba fragilis), дифтерию (Corynebacterium diphria), дифиллоботриоз (Diphyllobothrium), Дракункулез (Dracunculus medinensis), геморрагическую лихорадку Эбола (Ebolavirus (EBOV)), Эхинококкоз (виды Echinococcus), эрлихиоз (виды Ehrlichia), энтеробиоз (оксиуроз) (Enterobius vermicularis), инфекцию Enterococcus (виды Enterococcus), энтеровирусную инфекцию (виды энтеровирусов), эпидемический тиф (Rickettsia prowazeкіі), эритему инфекционную (пятая болезнь) (парвовирус В19), внезапную экзантему (Шестая болезнь) (герпесвирус человека 6 (HHV-6) и герпесвирус человека 7 (HHV-7)), фасциолез (Fasciola hepatica и Fasciola gigantica), фасциолопсидоз (Fasciolopsis buski), фатальную семейную бессонницу (FFI) (PRNP), филариоз (Filarioidea superfamily), пищевое отравление Clostridium perfringens (Clostridium perfringens), свободно живущую амебную инфекцию (множество), инфекцию Fusobacterium (виды Fusobacterium), газовую гангрена (клостридиальный мионекроз) (обычно Clostridium perfringens; другие виды Clostridium), геотрихоз (Geotrichum Candidum), синдром Герстманна-Штрюсслера-Шейнкера (GSS) (PRNP), лямблиоз (Giardia lamblia), сап (Burkholderia mallei), гнатостомоз (Gnathostoma spinigerum и Gnathostoma hispidum), гонорею (Neisseria gonorrhoeae), паховую гранулёму (донованоз) (Klebsiella granulomatis), стрептококковую инфекцию группы A (Streptococcus pyogenes), стрептококковую инфекцию группы В (Streptococcus agalactiae), инфекцию Haemophilus influenza (Haemophilus influenzae) Болезнь рук, ног и рта (HFMD) (энтеровирусы, главным образом вирус Коксаки А и энтеровирус 71 (EV71 хантавирусный легочный синдром (HPS) (вирус Sin Nombre), вирусную болезнь Heartland (вирус Heartland), инфекцию Helicobacter pylori (Helicobacter pylori), гемолитически-уремический синдром (HUS), Escherichia coli O157: H7, O111 и О104: H4, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS) (семейство Bunyaviridae), гепатит А (вирус гепатита А), гепатит В (вирус гепатита В), гепатит С (вирус гепатита С), гепатит D (вирус гепатита D), гепатит E (вирус гепатита E), вирус простого герпеса (вирус 1 и 2 герпеса (HSV-1 и HSV-2)), гистоплазмоз (Histoplasma capsulatum), инфекцию анкилостомы (Ancylostoma duodenale и Necator americanus), бавирусную инфекцию человека (бокавирус человека (HBoV)), инфекцию Ehrlichia ewingii у чечеловеческий гранулоцитарный анаплазмоз (Ehrlichia ewingii), (HGA) phagocytophilum), человеческую метапневмовирусную инфекция, человеческий метапневмовирус (hMPV), человеческий моноцитарный эрлихиоз (Ehrlichia chaffeensis), инфекцию папилломавируса человека (HPV) (папилломавирус человека (HPV)), инфекцию вируса парагриппа человека (вирусы парагриппа человека (HPIV)), гименолепидоз (Hymenolepis папа и Hymenolepis diminuta), инфекционный мононуклеоз вируса Эпштейна-Барр (Mono) (вирус Эпштейна-Барра (EBV)), инфлюэнца (грипп) (семейство Orthomyxoviridae) изоспориаз (Isospora belli), болезнь Кавасаки (неизвестно; доказательства подтверждают, что он является инфекционным), кератит (множественный), инфекцию Kingella kingae (Kingella kingae), Куру (PRNP), лихорадку Ласса (вирус Lassa), легионеллез (болезнь легионеров) (Legionella pneumophila), легионеллез (лихорадку Понтиак) (Legionella pneumophila), лейшманиоз (виды Leishmania), проказа (Mycobacterium leprae и Mycobacterium lepromatosis), лептоспироз (виды Leptospira), листериоз (Listeria monocytogenes), болезнь Лайма (лаймоборрелиоз) (Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii и Borrelia afzelii), лимфатический филяриатоз (Elephantiasis) (Wuchereria bancrofti и Brugia malayi), лимфоцитарный хориоменингит (вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)), малярия (виды Plasmodium), марбургскую геморрагическую лихорадку (МНГ) (вирус Марбурга), корь, ближневосточный респираторный синдром (МЕРС) (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома), мелиоидоз (болезнь Витмора) (Burkholderia pseudomallei), менингит (несколько), менингококковую инфекцию (менингококк), метагонимоз (обычно Metagonimus yokagawai), микроспоридиоз (Microsporidia phylum), контагиозный моллюск (MC) (вирус контагиозного моллюска (MCV)), обезьянью оспу (вирус обезьяньей оспы), паротит (вирус паротита), мышиный тиф (эндемичный тиф) (Rickettsia typhi), микоплазменную пневмонию (Mycoplasma pneumoniae), мицетома (дизамбигуация) (многочисленные виды бактерий (Actinomycetoma) и грибы (Eumycetoma)), миаз (паразитические личинки двукрылой мухи), неонатальный конъюнктивит (Ophthalmia neonatorum) (чаще всего Chlamydia trachomatis и Neisseria gonorrhoeae), норовирус (дети и младенцы) ((новый) вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD, nvCJD), PRNP), нокардиоз (обычно Nocardia asteroides и другие виды Nocardia), онхоцеркоз (речную слепоту) (Onchocerca volvulus), описторхоз (Opisthorchis viverrini и сибирская двуустка), паракокцидомикоз (южноамериканский бластомикоз) (Paracoccidioides brasiliensis), парагонимоз (обычно Paragonimus westermani и другие виды Paragonimus), пастереллез (виды Pasteurella), головной педикулёз (головные вши) (Pediculus humanus capitis), нательный педикулёз (нательные вши) (Pediculus humanus corporis), лобковый педикулез (лобковые вши) (Phthirus pubis), воспаление тазовых органов (PID) (множество), коклюш (коклюш) (Bordetella pertussis), чуму (Yersinia pestis), пневмококковую инфекцию (Streptococcus pneumoniae), пневмоцистную пневмонию (PCP) (Pneumocystis jirovecii), пневмонию (несколько), полиомиелит (полиовирус), инфекцию Prevotella (Prevotella species), первичный амёбный менингоэнцефалит (PAM) (как правило Naegleria fowleri), прогрессирующая многоочаговую лейкоэнцефалопатия (вирус JC), пситтакоз (Chlamydophila psittaci), ку-лихорадку (Coxiella burnetii), бешенство (вирус бешенства), возвратный тиф (Borrelia hermsii, Borrelia recurrentis, и другие виды Borrelia), инфекцию респираторно-синцитиального вируса (респираторно-синцитиальный вирус (RSV)), риноспоридиоз (Rhinosporidium seeberi), инфекцию риновируса (риновирус), риккетсиозную инфекцию (виды Rickettsia), осповидный риккетсиоз (Rickettsia akari), лихорадку долины Рифт (RVF) (вирус лихорадки долины Рифт), пятнистая лихорадку Скалистых гор (RMSF) (Rickettsia rickettsii), ротавирусную инфекцию (ротавирус), коревую краснуха (вирус Rubella), сальмонелез (виды Salmonella), SARS (синдром атипичной пневмонии) (коронавирус SARS), чесотка (Sarcoptes scabiei), шистосомоз (виды Schistosoma), сепсис (несколько), шигеллоз (бактериальную дизентерия) (виды Shigella), опоясывающий лишай (герпес зостер) (Вирус Varicella zoster (VZV)), оспу (Variola) (Variola major или Variola minor), споротрихоз (Sporothrix schenckii), стафилококковое пищевое отравление (виды Staphylococcus), стафилококковую инфекцию (виды Staphylococcus), стронгилоидоз (Strongyloides stercoralis), склерозирующий панэнцефалит (вирус кори), сифилис (Treponema pallidum), тениаз (виды Taenia), столбняк (тризм) (Clostridium tetani), дерматомикоз бороды и усов (зуд парикмахера) (обычно виды Trichophyton), стригущий лишай (дерматомикоз скальпа), Trichophyton tonurans), дерматомикоз гладкой кожи (стригущий лишай тела) (обычно виды Trichophyton), паховый дерматомикоз (паховый стригучий лишай) (обычно Epidermophyton floccosum, Trichophyton rubrum и Trichophyton mentagrophytes), дерматомикоз кистей (стригущий лишай руки) (Trichophyton rubrum), черный лишай (обычно Hortaea werneckii), дерматофитоз (нога спортсмена) (обычно виды Trichophyton), дерматофитный онихомикоз (онихомикоз) (обычно вид Trichophyton), отрубевидный лишай (разноцветный лишай) (виды Malassezia), токсокариаз (синдром larva migrans, глазную форма (OLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), токсокариаз (синдром larva migrans, висцеральную форма (VLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), трахому (Chlamydia trachomatis), токсоплазмоз (Toxoplasma gondii), трихинеллез (Trichinella spiralis), трихомониаз (Trichomonas vaginalis), трихуриаз (инфекцию власоглава) (Trichuris trichiura), туберкулез (обычно Mycobacterium tuberculosis), туляремия (Francisella tularensis), брюшной тиф (Salmonella enterica subsp. enterica, serovar typhi), Тиф (Rickettsia), инфекцию Ureaplasma urealyticum (Ureaplasma urealyticum), долинную лихорадку (Coccidioides immitis или Coccidioides posadasii), венесуэльский энцефалит лошадей (вирус венесуэльского лошадиного энцефалита), венесуэльскую геморрагическую лихорадку (вирус Guanarito), инфекцию Vibrio vulnificus (Vibrio vulnificus), энтерит Vibrio parahaemolyticus (Vibrio parahaemolyticus), вирусную пневмонию (множество вирусов), лихорадку Западного Нила (вирус Западного Нила), белая пьедра (Tinea blanca) (инфекцию Trichosporon beigelii), инфекцию Yersinia pseudotuberculosis (Yersinia pseudotuberculosis), иерсинеоз (Yersinia enterocolitica), жёлтая лихорадку (вирус желтой лихорадки), иерсинии желтые, Yersinia, желтая кишка (Yersinia), Yersinis) лихорадку (вирус желтой лихорадки), зигомикоз (порядок Mucorales (мукоромикоз) и порядок Entomophthorales (энтомофторамикоз)), вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], ВИЧ-инфекцию с инфекционными и паразитарными заболеваниями, ВИЧ-инфекцию с микобактериальной инфекцией, ВИЧ-инфекцию с цитомегаловирусной болезнью, ВИЧ-инфекцию с другими вирусными инфекциями, ВИЧ-инфекцию с кандидозом, ВИЧинфекцию с другими микозами, ВИЧ-инфекцию с пневмоцистной пневмонией, ВИЧ-инфекцию со злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с саркомой Капоши, ВИЧ-инфекцию с лимфомой Беркитта, ВИЧ-инфекцию с другим типом неходжкинской лимфомы, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями лимфоидных, кроветворных и родственных тканей, ВИЧ-инфекцию с множественными злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с неуточненным злокачественным новообразованием, ВИЧинфекцию с энцефалопатией, ВИЧ-инфекцию с лимфоидным интерстициальным пневмонитом, ВИЧинфекцию с синдромом истощения, ВИЧ-инфекцию с множественными заболеваниями, классифицированными где-либо еще, ВИЧ-инфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекция, синдром острой ВИЧинфекции, ВИЧ-инфекцию с (постоянной) генерализованной лимфаденопатией, ВИЧ-инфекцию с гематологическими и иммунологическими отклонениями, не классифицированными где-либо еще, ВИЧинфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекцию неуточненную, злокачественное новообразование губы, злокачественное новообразование миндалин, злокачественное новообразование языка, злокачественное новообразование десны, злокачественное новообразование рта, злокачественное новообразование околоушной железы, злокачественное новообразование слюнных желез, злокачественное новообразование глотки, злокачественное новообразование пищевода, злокачественное новообразование желудка, злокачественное новообразование тонкого кишечника, злокачественное новообразование ободочной кишки, злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения, злокачественное новообразование прямой кишки, злокачественное новообразование ануса, злокачественное новообразование печени, злокачественное новообразование желчного пузыря, злокачественное новообразование желчных путей, злокачественное новообразование поджелудочной железы, злокачественное новообразование кишечного тракта, злокачественное новообразование селезенки, злокачественное новообразование полости носа и среднего уха, злокачественное новообразование придаточных пазух, злокачественное новообразование гортани, злокачественное новообразование трахеи, злокачественное новообразование бронхов и легких, злокачественное новообразование тимуса, злокачественное новообразование сердца, средостению и плевры, злокачественное новообразование участков в дыхательной системе и внутригрудных органах, злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей, злокачественное новообразование костей черепа и лица, злокачественное новообразование позвоночника, злокачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, злокачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, злокачественную меланома кожи, злокачественную меланома губы, злокачественную меланома век, включая кантус, злокачественную меланома уха и наружного ушного канала, злокачественную меланома лица, злокачественную меланома анальной кожи, злокачественную меланома кожи молочной железы, злокачественную меланома конечностей, в том числе плеча, карцинома из клеток Меркеля, базальноклеточную карцинома кожи губы, плоскоклеточную карцинома кожи губы, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/век, включая кантус, злокачественное новообразование кожи/уха и наружного ушного канала, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/и неуточненных частей лица, базальноклеточную карциному кожи других и неуточненных частей лица, плоскоклеточную карцинома кожи и неуточненных участков лица, базальноклеточную карциному кожи головы и шеи, плоскоклеточную карцинома кожи головы и шеи, базальноклеточную карциному кожи туловища, базальноклеточную карциному анальной кожи, базальноклеточную карциному кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи туловища, плоскоклеточную карцинома анальной кожи, плоскоклеточную карцинома кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи другой части туловища, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/конечностей, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи/конечности, включая плечо, плоскоклеточную карцинома кожи/конечности, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи конечностей, включая бедро, плоскоклеточную карцинома кожи конечностей, включая бедро, мезотелиома, саркома Капоши, злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, злокачественное новообразование других соединительных и мягких тканей, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани грудной клетки, злокачественное новообразование мягких тканей и соединительной ткани брюшной полости, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани таза, злокачественное новообразование соединительной и мягкой тканей неуточненной части туловища, злокачественное новообразование перекрывающихся участков соединительной и мягких тканей, неуточненное злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественное новообразование молочной железы, злокачественное новообразование вульвы, злокачественное новообразование влагалища, злокачественное новообразование шейки матки, злокачественное новообразование тела матки, злокачественное новообразование неуточненной части матки, злокачественное новообразование яичников, злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, злокачественное новообразование плаценты, злокачественное новообразование полового члена, злокачественное новообразование предстательной железы, злокачественное новообразование яичка, злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов, злокачественное новообразование почки, злокачественное новообразование почечной лоханки, злокачественное новообразование мочеточника, злокачественное новообразование мочевого пузыря, злокачественное новообразование других и неуточненных органов мочевыделения, злокачественное новообразование новообразованию глаза и придаточного аппарата, злокачественное новообразование мозговых оболочек, злокачественное

новообразование головного мозга, злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов, злокачественное новообразование зрительного нерва, злокачественное новообразование других и неуточненных черепных нервов, неуточненное злокачественное новообразование центральной нервной системы, злокачественное новообразование щитовидной железы, злокачественное новообразование надпочечников, злокачественное новообразование эндо-желез и родственных структур, злокачественные нейроэндокринные опухоли, злокачественные карциноидные опухоли, вторичные нейроэндокринные опухоли, злокачественное новообразование головы, лица и шеи, злокачественное новообразование грудной клетки, злокачественное новообразование таза, злокачественное новообразование конечностей, злокачественное новообразование нижних конечностей, вторичные и неуточненные злокачественные новообразования лимфатических узлов, вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения, вторичное злокачественное новообразование почек и почечных лоханок, вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря и других и неуточненных органов мочевыведения, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек, вторичное злокачественное новообразование неуточненных частей нервной системы, вторичное злокачественное новообразование кости и костного мозга, вторичное злокачественное новообразование яичника, вторичное злокачественное новообразование надпочечника, лимфома Ходжкина, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную В-клеточную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, диффузную крупную В-клеточную лимфому, лимфобластную (диффузная) лимфому, лимфома Беркитта, другие нефолликулярные лимфомы, неуточненную нефолликулярную (диффузная) лимфому, неуточненные зрелые Т/NK-клеточные лимфомы, болезнь Сезара, неклассифицированную периферическую Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, АLK- положительная, анапластическую крупноклеточную лимфому, неуточненную АLК-отрицательная, кожную Т-клеточную лимфому, другие зрелые T/NK-клеточные лимфомы, неуточненные зрелые T/NK-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, злокачественную иммунопролиферативную дис и некоторые другие В-клеточные лимф, множественную миелома и злокачественное новообразование в плазме, лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз [ALL], хронический лимфолейкоз В-клеточного типа, клеточный пролимфоцитарный лейкоз В-клеточного типа, клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (ассоциированную с HTLV-1), пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточного типа, зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта, другие лимфолейкозы, неуточненный лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, BCR/ABL-положительный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, ВСР/АВL-отрицательный, миелоидную саркому, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз с аномалией 11q23, другой миелолейкоз, другой неуточненный миелолейкоз, моноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, другой моноцитарный лейкоз, неуточненный моноцитарный лейкоз, другие лейкозы указанных типов клеток, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, острый панмиелоз, с миофиброзом, неклассифицированное миелодиспластическое заболевание, другие установленные лейкозы, лейкоз неуточненного типа клеток, Хронический лейкоз неуточненного типа клеток, неуточненный лейкоз, другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной ткани, карциному in situ полости рта, пищевода и желудка, карциному in situ толстой кишки, карциному in situ ректосигмоидного соединения, карциному in situ прямой кишки, карциному in situ ануса и анального канала, карциному in situ других и неуточненных частей кишечника, карциному in situ неуточненной части кишечника, карциному in situ других частей кишечника, карциному in situ печени, желчного пузыря и желчных протоков, карциному in situ других частей указанных органов пищеварения, неуточненную карциному in situ органов пищеварения, карциному in situ среднего уха и дыхательной системы, карциному in situ гортани, карциному in situ трахеи, карциному in situ бронхов и легких, карциному in situ других частей дыхательной системы, меланому in situ, меланому in situ губы, меланому in situ века, включая кантус, меланому in situ уха и наружного ушного канала, меланому in situ неуточненной части лица, меланому in situ кожи головы и шеи, меланому in situ туловища, меланому in situ анальной кожи, меланому in situ молочной железы (кожа) (мягкие ткани), меланому in situ верхней конечности, включая плечо, меланому in situ нижней конечности, включая бедро, меланому in situ других участков, карциному in situ кожи, карциному in situ кожи губ, карциному in situ кожи век, включая кантус, карциному in situ кожи уха и наружного ушного канала, карциному in situ кожи других и неуточненных частей лица, карциному in situ in situ кожи головы и шеи, карциному in situ кожи туловища, карциному in situ кожи верхней конечности, включая плечо, карциному in situ кожи нижней конечности, включая бедро, карциному in situ кожи других участков, карциному in situ молочной железы, лобулярную карциному in situ молочной железы, интрадуктальную карциному in situ молочной железы, другой указанный тип карциному in situ молочной железы, неуточненный тип карциному in situ молочной железы, карциному in situ шейки матки, карциному in situ других частей шейки матки, неуточненную карциному in situ шейка матки, карциному in situ других и неуточненных половых органов, карциному in situ эндометрия, карциному in situ наружных женских половых органов, карциному in situ влагалища, карциному in situ других и неуточненных женских половых органов, карциному in situ полового члена, карциному in situ предстательной железы, карциному in situ неуточненных мужских половых органов, карциному in situ мошонки, карциному in situ других мужских половых органов, карциному in situ мочевого пузыря, карциному in situ других и неуточненных органов мочевыделения, карциному in situ глаза, карциному in situ щитовидной железы и других эндокринных желез, доброкачественное новообразование рта и глотки, доброкачественное новообразование крупных слюнных желез, доброкачественное новообразование толстой кишки, прямой кишки, заднего прохода и анального канала, доброкачественное новообразование неточно указанных участков пищеварительной системы, доброкачественное новообразование пищевода, доброкачественное новообразование желудка, доброкачественное новообразование двенадцатиперстной кишки, доброкачественное новообразование других и неуточненных частей тонкой кишки, доброкачественное новообразование печени, доброкачественное новообразование внепеченочных желчных протоков, доброкачественное новообразование поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование неточно определенных участков в пищеварительной системе, доброкачественное новообразование среднего уха и дыхательной системы, неуточненные доброкачественное новообразование дыхательной системы, доброкачественное новообразование других и неуточненных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование тимуса, доброкачественное новообразование сердца, доброкачественное новообразование средостения, доброкачественное новообразование других указанных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование неуточненного внутригрудного органа, доброкачественное новообразование кости и суставного хряща, доброкачественное новообразование коротких костей верхней конечности, доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности, доброкачественное новообразование коротких костей нижней конечности, доброкачественное новообразование костей черепа и лица, доброкачественное новообразование нижней челюсти, доброкачественное новообразование позвоночного столба, доброкачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, доброкачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, неуточненное доброкачественное новообразование костей и суставных хрящей, доброкачественное липоматозное новообразование, доброкачественное липоматозное новообразование кожи, подкожное в области головы, лица и шеи, доброкачественное липоматозное новообразование внутригрудных органов, доброкачественное липоматозное новообразование внутрибрюшных органов, доброкачественное липоматозное новообразование семенного канатика, доброкачественное липоматозное новообразование других участков, доброкачественное липоматозное новообразование почек, доброкачественное липоматозное новообразование других мочеполовых органов, гемангиому, гемангиому неуточненного участка, гемангиому кожи и подкожной клетчатки, гемангиому внутричерепных структур, гемангиому внутрибрюшных структур, гемангиому других участков, лимфангиому любого участка, доброкачественное новообразование мезотелиальной ткани, доброкачественное новообразование мягких тканей забрюшинного пространства и брюшины, другие доброкачественные новообразованию соединительной и других мягких тканей, меланоцитарные невусы, меланоцитарные невусы губы, меланоцитарные невусы век, в том числе кантуса, меланоцитарные невусы неуточненного века, включая кантус, меланоцитарные невусы уха и внешнего слухового канала, меланоцитарные невусы других и неуточненных частей лица, меланоцитарные невусы скальпа и шеи, меланоцитарные невусы туловища, меланоцитарные невусы верхней конечности, включая плечо, меланоцитарные невусы нижней конечности, включая бедро, неуточненные меланоцитарные невусы, другие доброкачественное новообразование кожи век, включая кантус, другие доброкачественные новообразованию кожи/уха и наружного ушного канала, другие доброкачественное новообразование кожи/левого уха и наружного слухового канала, другие доброкачественные новообразованию кожи других и неуточненных частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи других частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи головы и шеи, другие доброкачественное новообразование кожи туловища, другие доброкачественное новообразование кожи/верхних конечностей, включая плечо, другие доброкачественное новообразование кожи нижних конечностей, включая бедра, другие неуточненные доброкачественное новообразование кожи, доброкачественное новообразование молочной железы, доброкачественное новообразование неуточненной молочной железы, лейомиому матки, другие доброкачественное новообразование матки, доброкачественное новообразование яичника, доброкачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, доброкачественное новообразование мужских половых органов, доброкачественное новообразование органов мочевыделения, доброкачественное новообразование почки, доброкачественное новообразование почечной лоханки, доброкачественное новообразование мочеточника, доброкачественное новообразование мочевого пузыря, доброкачественное новообразование мочеиспускательного канала, доброкачественное новообразование других указанных органов мочевыделения, неуточненное доброкачественное новообразование органа мочевыделения, доброкачественное новообразование глаза и прилежащих органов, доброкачественное новообразование конъюктивы, доброкачественное новообразование роговицы, доброкачественное новообразование сетчатки, доброкачественное новообразование хороида, доброкачественное новообразование цилиарного тела, доброкачественное новообразование слезных желез и протоков, доброкачественное новообразование неуточненного участка глазницы, доброкачественное новообразование неуточненной части глаза, доброкачественное новообразование мозговых

оболочек, доброкачественное новообразование головного мозга и центральной нервной системы, доброкачественное новообразование щитовидной железы, доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез, доброкачественное новообразование новообразованию других и неуточненных участков, доброкачественное новообразование лимфатических узлов, доброкачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, доброкачественное новообразование других указанных сайтов, доброкачественные нейроэндокринные опухоли, другие доброкачественные нейроэндокринные опухоли, новообразование неопределенного поведения ротовой полости и органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения крупных слюнных желез, новообразование неопределенного поведения глотки, новообразование неопределенного поведения участков полости рта, новообразование неопределенного поведения желудка, новообразование неопределенного поведения тонкой кишки, новообразование неопределенного поведения аппендикса, новообразование неопределенного поведения толстой кишки, новообразование неопределенного поведения прямой кишки, новообразование неопределенного поведения печени, GB и желчных протоков, новообразование неопределенного поведения других органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения органов пищеварения, новообразованию среднего уха и внутригрудных органов, новообразование неопределенного поведения гортани, новообразование неопределенного поведения трахеи, бронхов и легких, новообразование неопределенного поведения плевры, новообразование неопределенного поведения средостения, новообразование неопределенного поведения тимуса, новообразование неопределенного поведения других органов дыхания, неуточненное новообразование неопределенного поведения органов дыхания, новообразование неопределенного поведения женских половых органов, новообразование неопределенного поведения матки, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения плаценты, новообразование неопределенного поведения мужских половых органов, новообразование неопределенного поведения органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения почек, неуточненное новообразование неопределенного поведения почек, новообразование неопределенного поведения почечной лоханки, новообразование неопределенного поведения мочеточника, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведение других органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения неуказанного органа мочевыведения, новообразование неопределенного поведения мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведения оболочек головного мозга, новообразование неопределенного поведения оболочек спинного мозга, новообразование неопределенного поведения неуточненных мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведение головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, инфратенториальное, новообразование неопределенного поведения головного мозга, неуточненное, новообразование неопределенного поведения черепных нервов, новообразование неопределенного поведения спинного мозга, новообразование неопределенного поведения центральной нервной системы, новообразование неопределенного поведения эндокринных желез, новообразование неопределенного поведения щитовидной железы, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения паращитовидной железы, новообразование неопределенного поведения гипофиза, новообразование неопределенного поведения черепно-глоточного протока, новообразование неопределенного поведения шишковидной железы, новообразование неопределенного поведения каротидного синуса, новообразование неопределенного поведения тела аорты и других параганглиев, новообразование неопределенного поведения эндокринной железы, истинную полицитемия, миелодиспластические синдромы, рефрактерную анемия без кольцевых сидеробластов, рефрактерную анемия с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемия с избытком бластов [RAEB], миелодиспластический синдром неуточненный, другие новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, гистиоцитарные и тучно-клеточные опухоли неопределенного поведения, хроническую миелопролиферативную болезнь, моноклональную гаммопатию, эссенциальную гипертензию, остеомиелофиброз, другие новообразования неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной и неуточненной ткани, новообразование неопределенного поведения других и неуточненных участков, новообразование неопределенного поведения костей/суставных хрящей, новообразование неопределенного поведения соединительных/мягких тканей, новообразование неопределенного поведения периферических нервов и автономной нервной системы, новообразование неопределенного поведения забрюшинного пространства, новообразование неопределенного поведения брюшины, новообразование неопределенного поведения кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения пищеварительной системы, новообразование неопределенного поведения дыхательной системы, новообразование неопределенного поведения кости, мягких тканей и кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведения других мочеполовых органов, новообразование неопределенного поведения почки, новообразование неопределенного поведения другого МП-органа, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения желез внутренней секреции и других отделов нервной системы, новообразование неопределенного поведения сетчатки и сосудистой оболочки, новообразование неопределенного поведения неуточненного участка, железодефицитную анемия, анемию, вызванную недостаточностью витамина В12, анемию, вызванную недостаточностью фолатов, анемию, вызванную недостаточностью белков, другие мегалобластные анемии, не классифицированные где-либо, анемию, обусловленную цингой, другие уточненные пищевые анемии, неуточненную пищевую анемию, анемия из-за ферментных расстройств, анемию, талассемию, наследственную персистенцию гемоглобина плода [НРГН], гемоглобин Е бета-талассемию, другие талассемии, талассемию неуточненную, серповидноклеточные расстройства, другие наследуемые гемолитические анемии, приобретенную гемолитическую анемию, приобретенную истинную эритроцитарную аплазию [эритробластопению], неуточненную приобретенную истинную эритроцитарную аплазию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, лекарственную апластическую анемию, апластическую анемию, вызванную другими внешними агентами, идиопатическую апластическую анемию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, неуточненную апластическую анемию, острую постгеморрагическую анемию, анемию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, наследственный дефицит фактора VIII, наследственный дефицит фактора ІХ, другие дефекты свертыванию крови, приобретенный дефицит фактора свертыванию крови, первичную тромбофилию, другие тромбофилии, пурпура и другие геморрагические состояния, вторичную тромбоцитопению, неуказанную тромбоцитопению, другие указанные геморрагические состояния, неуказанное геморрагические состояние, нейтропению, врожденный агранулоцитоз, агранулоцитоз, вторичный к химиотерапии раковых заболеваний, другой лекарственный агранулоцитоз, нейтропения, вызванную инфекцией, циклическую нейтропению, другую нейтропению, другие нарушению лейкоцитов, генетические аномалии лейкоцитов, эозинофилию, другие указанные нарушению клетки, уменьшение количества лейкоцитов, лимфоцитоз (симптоматический), заболеванию селезенки, метгемоглобинемия, врожденную метгемоглобинемию, другие метгемоглобинемии, неуточненную метгемоглобинемия, другие и неуточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие семейные эритроцитарные эритроциты, вторичные заболевания, вызванные другими эритроцитами, крови и кроветворных органов, миелофиброз, гепарин-индуцированную тромбоцитопению (НІТ), другие уточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие заболевания, связанные с лимфо-ретикулярной и ретикулогистиоцитарной тканью, интраоперационные и постпроцедурные осложнению селезенки, иммунодефицит с преобладанием дефектов антител, наследственную гипогаммаглобулинемия, несемейную гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит иммуноглобулина А [IgA], селективный дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG], селективный дефицит иммуноглобулина М [IgM], иммунодефицит с повышенным иммуноглобулином М [IgM], дефицит антител с почти-нормальным иммуноглобулином или с гипериммуноглобулином, преходящую гипогаммаглобулинемию младенчества, другие иммунодефициты с преимущественно дефектами антител, неуточненный иммунодефицит с преимущественно дефектами антител, комбинированные иммунодефициты, тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией, тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким количеством Т- и В-клеток, тяжелый иммунодефицит с низким или нормальным количеством В-клеток, дефицит аденозин-деаминазы [ADA], синдром Незелофа, дефицит пуриновой нуклеозид-фосфорилазы [PNP], дефицит главного комплекса гистосовместимости класса І, дефицит основного комплекса гистосовместимости класса ІІ, другие комбинированные иммунодефициты, неуточненный комбинированный иммунодефицит, иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Ди Джорджа, иммунодефицит с карликовостью за счет коротких конечностей, иммунодефицит после реакции на вирус Эпштейна-Барр, синдром гипериммуноглобулин E [IgE], иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, иммунодефицит, связанный с неуточненным основным дефектом, общий вариабельный иммунодефицит, другие иммунодефициты, дефект антиген-1 функции лимфоцитов [LFA-1], дефекты в системе комплемента, другие уточненные иммунодефициты, саркоидоз, другие нарушения, включающие иммунный механизм, NEC, поликлональную гипергаммаглобулинемию, криоглобулинемию, неуточненную гипергаммаглобулинемию, синдром восстановлению иммунной системы, синдром активации тучных клеток и связанные с этим нарушения, неуточненную активацию тучных клеток, синдром активации моноклональных тучных клеток, синдром активации идиопатических тучных клеток, вторичную активацию тучных клеток, другие расстройства активации тучных клеток, другие расстройства, связанные с иммунным механизмом, NEC, болезнь "трансплантат против хозяина", острую болезнь "трансплантат против хозяина", хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", острую хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", неуточненную болезнь "трансплантат против хозяина", аутоиммунный лимфопролиферативный синдром [ALPS], другие нарушения, связанные с иммунным механизмом, NEC, неуточненное нарушение, связанное с иммунным механизмом, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, другой сахарный диабет с другими уточненными осложнениями, первичную адренокортикальную недостаточность, аутоиммунную полигландабулярную недостаточность, деменцию при заболевании вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (В22.0), рассеянный склероз, синдроме Гийена-Барре, тяжелую миастению без (острого) обострения, тяжелая миастению с (острым) обострением, цитотоксические мионевральные расстройства, врожденную или приобретенную миастения, неуточнен-

ный синдром Ламберта-Итона, синдром Ламберта-Итона при болезнях, классифицированных где-либо еще, другие уточненные мионевральные расстройства, неуточненные мионевральные расстройства, неуточненный острый и подострый иридоциклит, болезнь Крона, язвенный (хронический) панколит, воспалительные полипы толстой кишки, левосторонний колит, другой язвенный колит без/с осложнениями, хронический персистирующий гепатит, хронический лобулярный гепатит, хронический активный гепатит, другой хронический гепатит, неуточненный хронический гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, целиакию, пузырчатку, буллезный пемфигоид, рубцовый пемфигоид, хроническое буллезное заболевание в детском возрасте, неуточненный приобретенный буллезный эпидермоз, другой приобретенный буллезный эпидермоз, другой пемфигоид, псориаз обыкновенный, другую псориатическую артропатию, генерализованную алопецию (capitis), общую алопецию, офиаз, другую гнездную алопецию, неуточненную гнездную алопецию, витилиго, синдром Фелти, ревматоидное заболевание легких с ревматоидным артритом, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом неуточненного участка, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом, ревматоидную болезнь сердца с ревматоидным артритом, ревматоидную миопатию с ревматоидным артритом, ревматоидную полиневропатию с ревматоидным артритом, ревматоидный артрит, ревматоидный артрит с/без ревматоидного фактора, болезнь Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидный узелок, воспалительную полиартропатию, другой указанный ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, гранулематоз Вегенера без вовлечению почек, гранулематоз Вегенера с поражением почек, ювенильный дерматополимиозит, полимиозит, дерматополимиозит, гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией, системную красную волчанка, эндокардит при системной красной волчанке, перикардит при системной красной волчанке, поражение легких при системной красной волчанке, заболевание клубочков при системной красной волчанке, тубулоинтерстициальную невропатия при системной красной волчанке, прогрессирующий системный склероз, синдром СR(E)ST, системный склероз, синдром сухого глаза, ревматическую полимиалгия, системное поражение соединительной ткани, анкилозирующий спондилит, лабораторные доказательства вируса иммунодефицита человека [ВИЧ].

В определенных воплощениях изобретения можно было бы исключить и избежать лечения определенных пациентов, у которых есть одно или несколько раковых или аутоиммунных или инфекционных заболеваний, в перечне и таблицах ниже.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, множественная миелома, аллерген-специфическая иммунотерапия, аутосомно-доминантная гаплонедостаточность, синдром переднего межкостного нерва предплечья, синдром Черджа-Строса, системный васкулит, хроническая реакция "трансплантант против хозяина", синдром опсоклонуса-миоклонуса, некротизирующая аутоиммунная миопатия (NAM), легочные саркоматоидные карциномы, макроглобулинемия Вальденстрема (WM), фертильность, болезнь Бехчета, очаговая алопеция (AA), острая хроническая печеночная недостаточность, меланома, "синдром организованного бронхиолита", энцефалит, болезнь минимальных изменений или пациент, получающий терапию транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли или сублингвальную иммунотерапию (SLIT) или подкожную иммунотерапию (SCIT), или имеющих:

заболевание (источник заболевания) инфекцию Acinetobacter (Acinetobacter baumannii), Actinomycosis (Actinomyces israelii, Actinomyces gerencseriae и Propionibacterium propionicus) африканскую сонную болезнь или африканский трипаносомоз (Trypanosoma brucei), СПИД (вирус приобретенного иммунодефицита, синдром иммунодефицита, гнойный иммунодефицит) Анаплазмоз (виды Anaplasma), ангиостронгилиаз (Angiostrongylus), анисакиоз (Anisakis), сибирскую язву (Bacillus anthracis), инфекцию Агcanobacterium haemolyticum (Arcanobacterium haemolyticum), аргентинскую геморрагическую лихорадку (Junin virus), аскаридоз (Ascaris lumbricoides), аспергиллиоз (виды Aspergillus), астровирусную инфекцию (семейство Astroviridae), бабезиоз (виды Babesia), инфекцию Bacillus cereus (Bacillus cereus), бактериальную пневмонию (множественные бактерии), бактериальный вагиноз (перечень микробиоты бактериального вагиноза), инфекцию бактероидов (виды Bacteroides), балантидиоз (Balantidium coli), бартонеллёз (Bartonella), байлисаскаридоз (виды Baylisascaris), инфекцию вируса ВК (вирус ВК), черную пьедра (Piedraia hortae), бластоцистоз (виды Blastocystis), бластомикоз (Blastomyces dermatitidis), боливийскую геморрагическую лихорадку (вирус Мачупо), ботулизм (ботулизм и младенческий ботулизм) (Clostridium botulinum; Примечание: ботулизм не является инфекцией Clostridium botulinum, а вызывается потреблением ботулинического токсина), бразильскую геморрагическую лихорадку (вирус Sabiá), бруцеллез (виды Brucella), бубонную чуму (бактериальное семейство Enterobacteriaceae), инфекцию Burkholderia, обычно Burkholderia cepacia и другие виды Burkholderia, язву Buruli (Mycobacterium ulcerans), калицивирусную инфекцию (Norovirus и Sapovirus) (семейство Caliciviridae), кампилобактериоз (виды Campylobacter), кандидоз (монилиаз; молочница) (обычно Candida albicans и другие виды Candida), Capillariasis (кишечную болезнь из-за Capillaria philippinensis, заболевание печени из-за Capillaria hepatica и легочное заболевание из-за Capillaria aerophila), болезнь Карриона (Bartonella bacilliformis), болезнь кошачьих царапин (Bartonella henselae), целлюлит (обычно Streptococcus группы A и Staphylococcus), болезнь Шагаса (американский трипаносомоз) (Trypanosoma cruzi), шанкроид (Haemophilus ducreyi), ветряную оспу (виpyc Varicella zoster (VZV)), Чикунгунья (Alphavirus), хламидия (Chlamydia trachomatis), инфекцию Chlamydophila pneumoniae (тайваньский острый респираторный агент или TWAR) (Chlamydophila pneumoniae), холера (Vibrio cholerae), хромобластомикоз (обычно Fonsecaea pedrosoi), хитридиомикоз (Batrachochytrium dendrabatidis), клонорхоз (Clonorchis sinensis), колит, вызванный Clostridium difficile (Clostridium difficile), кокцидиридомикоз (Coccidioides immitis и Coccidioides posadasii), колорадскую клещевую лихорадку (СТF) (вирус колорадской клещевой лихорадки (СТFV)), простуда (острый вирусный ринофарингит; Асиte согуга) (обычно риновирусы и коронавирусы), болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD) (PRNP), геморрагическую лихорадку Конго-Крым (ССНF) (вирус геморрагической лихорадки Конго-Крым), криптококкоз (Cryptococcus neoformans), криптоспоридиоз (виды Cryptosporidium), синдром larva migrans, кожную форма (CLM) (обычно Ancylostoma braziliense; множество других паразитов), циклоспориаз (Cyclospora cayetanensis), цистицеркоз (Taenia solium), цитомегаловирусную инфекцию (цитомегаловирус), лихорадку Денге (вирусы Денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) - флавивирусы), инфекцию Desmodesmus (зеленые водоросли Desmodesmus armatus), диентамебиаз (Dientamoeba fragilis), дифтерию (Corynebacterium diphria), дифиллоботриоз (Diphyllobothrium), Дракункулез (Dracunculus medinensis), геморрагическую лихорадку Эбола (Ebolavirus (EBOV)), Эхинококкоз (виды Echinococcus), эрлихиоз (виды Ehrlichia), энтеробиоз (оксиуроз) (Enterobius vermicularis), инфекцию Enterococcus (виды Enterococcus), энтеровирусную инфекцию (виды энтеровирусов), эпидемический тиф (Rickettsia prowazeкіі), эритему инфекционную (пятая болезнь) (парвовирус В19), внезапную экзантему (Шестая болезнь) (герпесвирус человека 6 (HHV-6) и герпесвирус человека 7 (HHV-7)), фасциолез (Fasciola hepatica и Fasciola gigantica), фасциолопсидоз (Fasciolopsis buski), фатальную семейную бессонницу (FFI) (PRNP), филариоз (Filarioidea superfamily), пищевое отравление Clostridium perfringens (Clostridium perfringens), свободно живущую амебную инфекцию (множество), инфекцию Fusobacterium (виды Fusobacterium), газовую гангрена (клостридиальный мионекроз) (обычно Clostridium perfringens; другие виды Clostridium), геотрихоз (Geotrichum Candidum), синдром Герстманна-Штрюсслера-Шейнкера (GSS) (PRNP), лямблиоз (Giardia lamblia), сап (Burkholderia mallei), гнатостомоз (Gnathostoma spinigerum и Gnathostoma hispidum), гонорею (Neisseria gonorrhoeae), паховую гранулёму (донованоз) (Klebsiella granulomatis), стрептококковую инфекцию группы A (Streptococcus pyogenes), стрептококковую инфекцию группы В (Streptococcus agalactiae), инфекцию Haemophilus influenza (Haemophilus influenzae) Болезнь рук, ног и рта (HFMD) (энтеровирусы, главным образом вирус Коксаки А и энтеровирус 71 (EV71 хантавирусный легочный синдром (HPS) (вирус Sin Nombre), вирусную болезнь Heartland (вирус Heartland), инфекцию Helicobacter pylori (Helicobacter pylori), гемолитически-уремический синдром (HUS), Escherichia coli O157: H7, O111 и O104: H4, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS) (семейство Bunyaviridae), гепатит А (вирус гепатита А), гепатит В (вирус гепатита В), гепатит С (вирус гепатита С), гепатит D (вирус гепатита D), гепатит E (вирус гепатита E), вирус простого герпеса (вирус 1 и 2 герпеса (HSV-1 и HSV-2)), гистоплазмоз (Histoplasma capsulatum), инфекцию анкилостомы (Ancylostoma duodenale и Necator americanus), бавирусную инфекцию человека (бокавирус человека (HBoV)), инфекцию Ehrlichia ewingii у человека (Ehrlichia ewingii), человеческий гранулоцитарный анаплазмоз (HGA) (Anaplasma phagocytophilum), человеческую метапневмовирусную инфекция, человеческий метапневмовирус (hMPV), человеческий моноцитарный эрлихиоз (Ehrlichia chaffeensis), инфекцию папилломавируса человека (HPV) (папилломавирус человека (HPV)), инфекцию вируса парагриппа человека (вирусы парагриппа человека (HPIV)), гименолепидоз (Hymenolepis папа и Hymenolepis diminuta), инфекционный мононуклеоз вируса Эпштейна-Барр (Mono) (вирус Эпштейна-Барра (EBV)), инфлюэнца (грипп) (семейство Orthomyxoviridae) изоспориаз (Isospora belli), болезнь Кавасаки (неизвестно; доказательства подтверждают, что он является инфекционным), кератит (множественный), инфекцию Kingella kingae (Kingella kingae), Куру (PRNP), лихорадку Ласса (вирус Lassa), легионеллез (болезнь легионеров) (Legionella pneumophila), легионеллез (лихорадку Понтиак) (Legionella pneumophila), лейшманиоз (виды Leishmania), проказа (Mycobacterium leprae и Mycobacterium lepromatosis), лептоспироз (виды Leptospira), листериоз (Listeria monocytogenes), болезнь Лайма (лаймоборрелиоз) (Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii и Borrelia afzelii), лимфатический филяриатоз (Elephantiasis) (Wuchereria bancrofti и Brugia malayi), лимфоцитарный хориоменингит (вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)), малярия (виды Plasmodium), марбургскую геморрагическую лихорадку (МНГ) (вирус Марбурга), корь, ближневосточный респираторный синдром (МЕРС) (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома), мелиоидоз (болезнь Витмора) (Burkholderia pseudomallei), менингит (несколько), менингококковую инфекцию (менингококк), метагонимоз (обычно Metagonimus yokagawai), микроспоридиоз (Microsporidia phylum), контагиозный моллюск (МС) (вирус контагиозного моллюска (МСV)), обезьянью оспу (вирус обезьяньей оспы), паротит (вирус паротита), мышиный тиф (эндемичный тиф) (Rickettsia typhi), микоплазменную пневмонию (Mycoplasma pneumoniae), мицетома (дизамбигуация) (многочисленные виды бактерий (Actinomycetoma) и грибы (Eumycetoma)), миаз (паразитические личинки двукрылой мухи), неонатальный конъюнктивит (Ophthalmia neonatorum) (чаще всего Chlamydia trachomatis и Neisseria gonorrhoeae), норовирус (дети и младенцы) ((новый) вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD, nvCJD), PRNP), нокардиоз (обычно Nocardia asteroides и другие виды Nocardia), онхоцеркоз (речную слепоту) (Onchocerca volvulus), описторхоз (Opisthorchis viverrini и сибирская двуустка), паракокцидомикоз (южноамериканский бластомикоз) (Paracoccidioides brasiliensis), парагонимоз (обычно Paragonimus westermani и другие виды Paragonimus), пастереллез (виды Pasteurella), головной педикулёз (головные вши) (Pediculus humanus capitis), нательный педикулёз (нательные вши) (Pediculus humanus corporis), лобковый педикулез (лобковые вши) (Phthirus pubis), воспаление тазовых органов (PID) (множество), коклюш (коклюш) (Bordetella pertussis), чуму (Yersinia pestis), пневмококковую инфекцию (Streptococcus pneumoniae), пневмоцистную пневмонию (PCP) (Pneumocystis jirovecii), пневмонию (несколько), полиомиелит (полиовирус), инфекцию Prevotella (Prevotella species), первичный амёбный менингоэнцефалит (PAM) (как правило Naegleria fowleri), прогрессирующая многоочаговую лейкоэнцефалопатия (вирус JC), пситтакоз (Chlamydophila psittaci), ку-лихорадку (Coxiella burnetii), бешенство (вирус бешенства), возвратный тиф (Borrelia hermsii, Borrelia recurrentis, и другие виды Borrelia), инфекцию респираторно-синцитиального вируса (респираторно-синцитиальный вирус (RSV)), риноспоридиоз (Rhinosporidium seeberi), инфекцию риновируса (риновирус), риккетсиозную инфекцию (виды Rickettsia), осповидный риккетсиоз (Rickettsia akari), лихорадку долины Рифт (RVF) (вирус лихорадки долины Рифт), пятнистая лихорадку Скалистых гор (RMSF) (Rickettsia rickettsii), ротавирусную инфекцию (ротавирус), коревую краснуха (вирус Rubella), сальмонелез (виды Salmonella), SARS (синдром атипичной пневмонии) (коронавирус SARS), чесотка (Sarcoptes scabiei), шистосомоз (виды Schistosoma), сепсис (несколько), шигеллоз (бактериальную дизентерия) (виды Shigella), опоясывающий лишай (герпес зостер) (Вирус Varicella zoster (VZV)), оспу (Variola) (Variola major или Variola minor), споротрихоз (Sporothrix schenckii), стафилококковое пищевое отравление (виды Staphylococcus), стафилококковую инфекцию (виды Staphylococcus), стронгилоидоз (Strongyloides stercoralis), склерозирующий панэнцефалит (вирус кори), сифилис (Treponema pallidum), тениаз (виды Taenia), столбняк (тризм) (Clostridium tetani), дерматомикоз бороды и усов (зуд парикмахера) (обычно виды Trichophyton), стригущий лишай (дерматомикоз скальпа), Trichophyton tonurans), дерматомикоз гладкой кожи (стригущий лишай тела) (обычно виды Trichophyton), паховый дерматомикоз (паховый стригучий лишай) (обычно Epidermophyton floccosum, Trichophyton rubrum и Trichophyton mentagrophytes), дерматомикоз кистей (стригущий лишай руки) (Trichophyton rubrum), черный лишай (обычно Hortaea werneckii), дерматофитоз (нога спортсмена) (обычно виды Trichophyton), дерматофитный онихомикоз (онихомикоз) (обычно вид Trichophyton), отрубевидный лишай (разноцветный лишай) (виды Malassezia), токсокариаз (синдром larva migrans, глазную форма (OLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), токсокариаз (синдром larva migrans, висцеральную форма (VLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), трахому (Chlamydia trachomatis), токсоплазмоз (Toxoplasma gondii), трихинеллез (Trichinella spiralis), трихомониаз (Trichomonas vaginalis), трихуриаз (инфекцию власоглава) (Trichuris trichiura), туберкулез (обычно Mycobacterium tuberculosis), туляремия (Francisella tularensis), брюшной тиф (Salmonella enterica subsp. enterica, serovar typhi), Тиф (Rickettsia), инфекцию Ureaplasma urealyticum (Ureaplasma urealyticum), долинную лихорадку (Coccidioides immitis или Coccidioides posadasii), венесуэльский энцефалит лошадей (вирус венесуэльского лошадиного энцефалита), венесуэльскую геморрагическую лихорадку (вирус Guanarito), инфекцию Vibrio vulnificus (Vibrio vulnificus), энтерит Vibrio parahaemolyticus (Vibrio parahaemolyticus), вирусную пневмонию (множество вирусов), лихорадку Западного Нила (вирус Западного Нила), белая пьедра (Tinea blanca) (инфекцию Trichosporon beigelii), инфекцию Yersinia pseudotuberculosis (Yersinia pseudotuberculosis), иерсинеоз (Yersinia enterocolitica), жёлтая лихорадку (вирус желтой лихорадки), иерсинии желтые. Yersinia, желтая кишка (Yersinia), Yersinis) лихорадку (вирус желтой лихорадки), зигомикоз (порядок Mucorales (мукоромикоз) и порядок Entomophthorales (энтомофторамикоз)), вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], ВИЧ-инфекцию с инфекционными и паразитарными заболеваниями, ВИЧ-инфекцию с микобактериальной инфекцией, ВИЧ-инфекцию с цитомегаловирусной болезнью, ВИЧ-инфекцию с другими вирусными инфекциями, ВИЧ-инфекцию с кандидозом, ВИЧинфекцию с другими микозами, ВИЧ-инфекцию с пневмоцистной пневмонией, ВИЧ-инфекцию со злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с саркомой Капоши, ВИЧ-инфекцию с лимфомой Беркитта, ВИЧ-инфекцию с другим типом неходжкинской лимфомы, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями лимфоидных, кроветворных и родственных тканей, ВИЧ-инфекцию с множественными злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с неуточненным злокачественным новообразованием, ВИЧинфекцию с энцефалопатией, ВИЧ-инфекцию с лимфоидным интерстициальным пневмонитом, ВИЧинфекцию с синдромом истощения, ВИЧ-инфекцию с множественными заболеваниями, классифицированными где-либо еще, ВИЧ-инфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекция, синдром острой ВИЧинфекции, ВИЧ-инфекцию с (постоянной) генерализованной лимфаденопатией, ВИЧ-инфекцию с гематологическими и иммунологическими отклонениями, не классифицированными где-либо еще, ВИЧинфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекцию неуточненную, злокачественное новообразование губы, злокачественное новообразование миндалин, злокачественное новообразование языка, злокачественное новообразование десны, злокачественное новообразование рта, злокачественное новообразование околоушной железы, злокачественное новообразование слюнных желез, злокачественное новообразование глотки, злокачественное новообразование пищевода, злокачественное новообразование желудка, злокачественное новообразование тонкого кишечника, злокачественное новообразование ободочной кишки, злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения, злокачественное новообразование прямой кишки, злокачественное новообразование ануса, злокачественное новообразование печени, злокачественное новообразование желчного пузыря, злокачественное новообразование желчных путей, злокачественное новообразование поджелудочной железы, злокачественное новообразование кишечного тракта, злокачественное новообразование селезенки, злокачественное новообразование полости носа и среднего уха, злокачественное новообразование придаточных пазух, злокачественное новообразование гортани, злокачественное новообразование трахеи, злокачественное новообразование бронхов и легких, злокачественное новообразование тимуса, злокачественное новообразование сердца, средостению и плевры, злокачественное новообразование участков в дыхательной системе и внутригрудных органах, злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей, злокачественное новообразование костей черепа и лица, злокачественное новообразование позвоночника, злокачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, злокачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, злокачественную меланома кожи, злокачественную меланома губы, злокачественную меланома век, включая кантус, злокачественную меланома уха и наружного ушного канала, злокачественную меланома лица, злокачественную меланома анальной кожи, злокачественную меланома кожи молочной железы, злокачественную меланома конечностей, в том числе плеча, карцинома из клеток Меркеля, базальноклеточную карцинома кожи губы, плоскоклеточную карцинома кожи губы, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/век, включая кантус, злокачественное новообразование кожи/уха и наружного ушного канала, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/и неуточненных частей лица, базальноклеточную карциному кожи других и неуточненных частей лица, плоскоклеточную карцинома кожи и неуточненных участков лица, базальноклеточную карциному кожи головы и шеи, плоскоклеточную карцинома кожи головы и шеи, базальноклеточную карциному кожи туловища, базальноклеточную карциному анальной кожи, базальноклеточную карциному кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи туловища, плоскоклеточную карцинома анальной кожи, плоскоклеточную карцинома кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи другой части туловища, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/конечностей, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи/конечности, включая плечо, плоскоклеточную карцинома кожи/конечности, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи конечностей, включая бедро, плоскоклеточную карцинома кожи конечностей, включая бедро, мезотелиома, саркома Капоши, злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, злокачественное новообразование других соединительных и мягких тканей, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани грудной клетки, злокачественное новообразование мягких тканей и соединительной ткани брюшной полости, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани таза, злокачественное новообразование соединительной и мягкой тканей неуточненной части туловища, злокачественное новообразование перекрывающихся участков соединительной и мягких тканей, неуточненное злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественное новообразование молочной железы, злокачественное новообразование вульвы, злокачественное новообразование влагалища, злокачественное новообразование шейки матки, злокачественное новообразование тела матки, злокачественное новообразование неуточненной части матки, злокачественное новообразование яичников, злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, злокачественное новообразование плаценты, злокачественное новообразование полового члена, злокачественное новообразование предстательной железы, злокачественное новообразование яичка, злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов, злокачественное новообразование почки, злокачественное новообразование почечной лоханки, злокачественное новообразование мочеточника, злокачественное новообразование мочевого пузыря, злокачественное новообразование других и неуточненных органов мочевыделения, злокачественное новообразование новообразованию глаза и придаточного аппарата, злокачественное новообразование мозговых оболочек, злокачественное новообразование головного мозга, злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов, злокачественное новообразование зрительного нерва, злокачественное новообразование других и неуточненных черепных нервов, неуточненное злокачественное новообразование центральной нервной системы, злокачественное новообразование щитовидной железы, злокачественное новообразование надпочечников, злокачественное новообразование эндо-желез и родственных структур, злокачественные нейроэндокринные опухоли, злокачественные карциноидные опухоли, вторичные нейроэндокринные опухоли, злокачественное новообразование головы, лица и шеи, злокачественное новообразование грудной клетки, злокачественное новообразование таза, злокачественное новообразование конечностей, злокачественное новообразование нижних конечностей, вторичные и неуточненные злокачественные новообразования лимфатических узлов, вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения, вторичное злокачественное новообразование почек и почечных лоханок, вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря и других и неуточненных органов мочевыведения, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек, вторичное злокачественное новообразование неуточненных частей нервной системы, вторичное злокачественное новообразование кости и костного мозга, вторичное злокачествен-

ное новообразование яичника, вторичное злокачественное новообразование надпочечника, лимфома Ходжкина, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную В-клеточную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, диффузную крупную В-клеточную лимфому, лимфобластную (диффузная) лимфому, лимфома Беркитта, другие нефолликулярные лимфомы, неуточненную нефолликулярную (диффузная) лимфому, неуточненные зрелые Т/NK-клеточные лимфомы, болезнь Сезара, неклассифицированную периферическую Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, АLK- положительная, анапластическую крупноклеточную лимфому, неуточненную АLK-отрицательная, кожную Т-клеточную лимфому, другие зрелые T/NK-клеточные лимфомы, неуточненные зрелые T/NK-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, злокачественную иммунопролиферативную дис и некоторые другие В-клеточные лимф, множественную миелома и злокачественное новообразование в плазме, лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз [ALL], хронический лимфолейкоз В-клеточного типа, клеточный пролимфоцитарный лейкоз В-клеточного типа, клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (ассоциированную с HTLV-1), пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточного типа, зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта, другие лимфолейкозы, неуточненный лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, BCR/ABL-положительный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, BCR/ABL-отрицательный, миелоидную саркому, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз с аномалией 11q23, другой миелолейкоз, другой неуточненный миелолейкоз, моноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, другой моноцитарный лейкоз, неуточненный моноцитарный лейкоз, другие лейкозы указанных типов клеток, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, острый панмиелоз, с миофиброзом, неклассифицированное миелодиспластическое заболевание, другие установленные лейкозы, лейкоз неуточненного типа клеток, Хронический лейкоз неуточненного типа клеток, неуточненный лейкоз, другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной ткани, карциному in situ полости рта, пищевода и желудка, карциному in situ толстой кишки, карциному in situ ректосигмоидного соединения, карциному in situ прямой кишки, карциному in situ ануса и анального канала, карциному in situ других и неуточненных частей кишечника, карциному in situ неуточненной части кишечника, карциному in situ других частей кишечника, карциному in situ печени, желчного пузыря и желчных протоков, карциному in situ других частей указанных органов пищеварения, неуточненную карциному in situ органов пищеварения, карциному in situ среднего уха и дыхательной системы, карциному in situ гортани, карциному in situ трахеи, карциному in situ бронхов и легких, карциному in situ других частей дыхательной системы, меланому in situ, меланому in situ губы, меланому in situ века, включая кантус, меланому in situ уха и наружного ушного канала, меланому in situ неуточненной части лица, меланому in situ кожи головы и шеи, меланому in situ туловища, меланому in situ анальной кожи, меланому in situ молочной железы (кожа) (мягкие ткани), меланому in situ верхней конечности, включая плечо, меланому in situ нижней конечности, включая бедро, меланому in situ других участков, карциному in situ кожи, карциному in situ кожи губ, карциному in situ кожи век, включая кантус, карциному in situ кожи уха и наружного ушного канала, карциному in situ кожи других и неуточненных частей лица, карциному in situ in situ кожи головы и шеи, карциному in situ кожи туловища, карциному in situ кожи верхней конечности, включая плечо, карциному in situ кожи нижней конечности, включая бедро, карциному in situ кожи других участков, карциному in situ молочной железы, лобулярную карциному in situ молочной железы, интрадуктальную карциному in situ молочной железы, другой указанный тип карциному in situ молочной железы, неуточненный тип карциному in situ молочной железы, карциному in situ шейки матки, карциному in situ других частей шейки матки, неуточненную карциному in situ шейка матки, карциному in situ других и неуточненных половых органов, карциному in situ эндометрия, карциному in situ наружных женских половых органов, карциному in situ влагалища, карциному in situ других и неуточненных женских половых органов, карциному in situ полового члена, карциному in situ предстательной железы, карциному in situ неуточненных мужских половых органов, карциному in situ мошонки, карциному in situ других мужских половых органов, карциному in situ мочевого пузыря, карциному in situ других и неуточненных органов мочевыделения, карциному in situ глаза, карциному in situ щитовидной железы и других эндокринных желез, доброкачественное новообразование рта и глотки, доброкачественное новообразование крупных слюнных желез, доброкачественное новообразование толстой кишки, прямой кишки, заднего прохода и анального канала, доброкачественное новообразование неточно указанных участков пищеварительной системы, доброкачественное новообразование пищевода, доброкачественное новообразование желудка, доброкачественное новообразование двенадцатиперстной кишки, доброкачественное новообразование других и неуточненных частей тонкой кишки, доброкачественное новообразование печени, доброкачественное новообразование внепеченочных желчных протоков, доброкачественное новообразование поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование неточно определенных участков в пищеварительной системе, доброкачественное новообразование среднего уха и дыхательной системы, неуточненные доброкачественное новообразование дыхательной системы, доброкачественное новообразование других и неуточненных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование тимуса, доброкачественное новообразование сердца, доброкачественное новообразование средостения, доброкачественное новообразование других указанных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование неуточненного внутригрудного органа, доброкачественное новообразование кости и суставного хряща, доброкачественное новообразование коротких костей верхней конечности, доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности, доброкачественное новообразование коротких костей нижней конечности, доброкачественное новообразование костей черепа и лица, доброкачественное новообразование нижней челюсти, доброкачественное новообразование позвоночного столба, доброкачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, доброкачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, неуточненное доброкачественное новообразование костей и суставных хрящей, доброкачественное липоматозное новообразование, доброкачественное липоматозное новообразование кожи, подкожное в области головы, лица и шеи, доброкачественное липоматозное новообразование внутригрудных органов, доброкачественное липоматозное новообразование внутрибрюшных органов, доброкачественное липоматозное новообразование семенного канатика, доброкачественное липоматозное новообразование других участков, доброкачественное липоматозное новообразование почек, доброкачественное липоматозное новообразование других мочеполовых органов, гемангиому, гемангиому неуточненного участка, гемангиому кожи и подкожной клетчатки, гемангиому внутричерепных структур, гемангиому внутрибрюшных структур, гемангиому других участков, лимфангиому любого участка, доброкачественное новообразование мезотелиальной ткани, доброкачественное новообразование мягких тканей забрюшинного пространства и брюшины, другие доброкачественные новообразованию соединительной и других мягких тканей, меланоцитарные невусы, меланоцитарные невусы губы, меланоцитарные невусы век, в том числе кантуса, меланоцитарные невусы неуточненного века, включая кантус, меланоцитарные невусы уха и внешнего слухового канала, меланоцитарные невусы других и неуточненных частей лица, меланоцитарные невусы скальпа и шеи, меланоцитарные невусы туловища, меланоцитарные невусы верхней конечности, включая плечо, меланоцитарные невусы нижней конечности, включая бедро, неуточненные меланоцитарные невусы, другие доброкачественное новообразование кожи век, включая кантус, другие доброкачественные новообразованию кожи/уха и наружного ушного канала, другие доброкачественное новообразование кожи/левого уха и наружного слухового канала, другие доброкачественные новообразованию кожи других и неуточненных частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи других частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи головы и шеи, другие доброкачественное новообразование кожи туловища, другие доброкачественное новообразование кожи/верхних конечностей, включая плечо, другие доброкачественное новообразование кожи нижних конечностей, включая бедра, другие неуточненные доброкачественное новообразование кожи, доброкачественное новообразование молочной железы, доброкачественное новообразование неуточненной молочной железы, лейомиому матки, другие доброкачественное новообразование матки, доброкачественное новообразование яичника, доброкачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, доброкачественное новообразование мужских половых органов, доброкачественное новообразование органов мочевыделения, доброкачественное новообразование почки, доброкачественное новообразование почечной лоханки, доброкачественное новообразование мочеточника, доброкачественное новообразование мочевого пузыря, доброкачественное новообразование мочеиспускательного канала, доброкачественное новообразование других указанных органов мочевыделения, неуточненное доброкачественное новообразование органа мочевыделения, доброкачественное новообразование глаза и прилежащих органов, доброкачественное новообразование конъюктивы, доброкачественное новообразование роговицы, доброкачественное новообразование сетчатки, доброкачественное новообразование хороида, доброкачественное новообразование цилиарного тела, доброкачественное новообразование слезных желез и протоков, доброкачественное новообразование неуточненного участка глазницы, доброкачественное новообразование неуточненной части глаза, доброкачественное новообразование мозговых оболочек, доброкачественное новообразование головного мозга и центральной нервной системы, доброкачественное новообразование щитовидной железы, доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез, доброкачественное новообразование новообразованию других и неуточненных участков, доброкачественное новообразование лимфатических узлов, доброкачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, доброкачественное новообразование других указанных сайтов, доброкачественные нейроэндокринные опухоли, другие доброкачественные нейроэндокринные опухоли, новообразование неопределенного поведения ротовой полости и органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения крупных слюнных желез, новообразование неопределенного поведения глотки, новообразование неопределенного поведения участков полости рта, новообразование неопределенного поведения желудка, новообразование неопределенного поведения тонкой кишки, новообразование неопределенного поведения аппендикса, новообразование неопределенного поведения толстой кишки, новообразование неопределенного поведения прямой кишки, новообразование неопределенного поведения печени, GB и желчных протоков, новообразование неопределенного поведения других органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения органов пищеварения, новообразованию среднего уха и внутригрудных органов, новообразование неопределенного поведения гортани, новообразование неопределенного поведения трахеи, бронхов и легких, но-

вообразование неопределенного поведения плевры, новообразование неопределенного поведения средостения, новообразование неопределенного поведения тимуса, новообразование неопределенного поведения других органов дыхания, неуточненное новообразование неопределенного поведения органов дыхания, новообразование неопределенного поведения женских половых органов, новообразование неопределенного поведения матки, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения плаценты, новообразование неопределенного поведения мужских половых органов, новообразование неопределенного поведения органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения почек, неуточненное новообразование неопределенного поведения почек, новообразование неопределенного поведения почечной лоханки, новообразование неопределенного поведения мочеточника, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведение других органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения неуказанного органа мочевыведения, новообразование неопределенного поведения мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведения оболочек головного мозга, новообразование неопределенного поведения оболочек спинного мозга, новообразование неопределенного поведения неуточненных мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведение головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, инфратенториальное, новообразование неопределенного поведения головного мозга, неуточненное, новообразование неопределенного поведения черепных нервов, новообразование неопределенного поведения спинного мозга, новообразование неопределенного поведения центральной нервной системы, новообразование неопределенного поведения эндокринных желез, новообразование неопределенного поведения щитовидной железы, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения паращитовидной железы, новообразование неопределенного поведения гипофиза, новообразование неопределенного поведения черепно-глоточного протока, новообразование неопределенного поведения шишковидной железы, новообразование неопределенного поведения каротидного синуса, новообразование неопределенного поведения тела аорты и других параганглиев, новообразование неопределенного поведения эндокринной железы, истинную полицитемия, миелодиспластические синдромы, рефрактерную анемия без кольцевых сидеробластов, рефрактерную анемия с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемия с избытком бластов [RAEB], миелодиспластический синдром неуточненный, другие новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, гистиоцитарные и тучно-клеточные опухоли неопределенного поведения, хроническую миелопролиферативную болезнь, моноклональную гаммопатию, эссенциальную гипертензию, остеомиелофиброз, другие новообразования неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной и неуточненной ткани, новообразование неопределенного поведения других и неуточненных участков, новообразование неопределенного поведения костей/суставных хрящей, новообразование неопределенного поведения соединительных/мягких тканей, новообразование неопределенного поведения периферических нервов и автономной нервной системы, новообразование неопределенного поведения забрюшинного пространства, новообразование неопределенного поведения брюшины, новообразование неопределенного поведения кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения пищеварительной системы, новообразование неопределенного поведения дыхательной системы, новообразование неопределенного поведения кости, мягких тканей и кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведения других мочеполовых органов, новообразование неопределенного поведения почки, новообразование неопределенного поведения другого МП-органа, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения желез внутренней секреции и других отделов нервной системы, новообразование неопределенного поведения сетчатки и сосудистой оболочки, новообразование неопределенного поведения неуточненного участка, железодефицитную анемия, анемию, вызванную недостаточностью витамина В12, анемию, вызванную недостаточностью фолатов, анемию, вызванную недостаточностью белков, другие мегалобластные анемии, не классифицированные где-либо, анемию, обусловленную цингой, другие уточненные пищевые анемии, неуточненную пищевую анемию, анемия из-за ферментных расстройств, анемию, талассемию, наследственную персистенцию гемоглобина плода [НРFH], гемоглобин Е бета-талассемию, другие талассемии, талассемию неуточненную, серповидноклеточные расстройства, другие наследуемые гемолитические анемии, приобретенную гемолитическую анемию, приобретенную истинную эритроцитарную аплазию [эритробластопению], неуточненную приобретенную истинную эритроцитарную аплазию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, лекарственную апластическую анемию, апластическую анемию, вызванную другими внешними агентами, идиопатическую апластическую анемию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, неуточненную апластическую анемию, острую постгеморрагическую анемию, анемию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, наследственный дефицит фактора VIII, наследственный дефицит фактора ІХ, другие дефекты свертыванию крови, приобретенный дефицит фактора свертыва-

нию крови, первичную тромбофилию, другие тромбофилии, пурпура и другие геморрагические состояния, вторичную тромбоцитопению, неуказанную тромбоцитопению, другие указанные геморрагические состояния, неуказанное геморрагические состояние, нейтропению, врожденный агранулоцитоз, агранулоцитоз, вторичный к химиотерапии раковых заболеваний, другой лекарственный агранулоцитоз, нейтропения, вызванную инфекцией, циклическую нейтропению, другую нейтропению, другие нарушению лейкоцитов, генетические аномалии лейкоцитов, эозинофилию, другие указанные нарушению клетки, уменьшение количества лейкоцитов, лимфоцитоз (симптоматический), заболеванию селезенки, метгемоглобинемия, врожденную метгемоглобинемию, другие метгемоглобинемии, неуточненную метгемоглобинемия, другие и неуточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие семейные эритроцитарные эритроциты, вторичные заболевания, вызванные другими эритроцитами, крови и кроветворных органов, миелофиброз, гепарин-индуцированную тромбоцитопению (НІТ), другие уточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие заболевания, связанные с лимфо-ретикулярной и ретикулогистиоцитарной тканью, интраоперационные и постпроцедурные осложнению селезенки, иммунодефицит с преобладанием дефектов антител, наследственную гипогаммаглобулинемия, несемейную гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит иммуноглобулина А [IgA], селективный дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG], селективный дефицит иммуноглобулина М [IgM], иммунодефицит с повышенным иммуноглобулином М [IgM], дефицит антител с почти-нормальным иммуноглобулином или с гипериммуноглобулином, преходящую гипогаммаглобулинемию младенчества, другие иммунодефициты с преимущественно дефектами антител, неуточненный иммунодефицит с преимущественно дефектами антител, комбинированные иммунодефициты, тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией, тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким количеством Т- и В-клеток, тяжелый иммунодефицит с низким или нормальным количеством В-клеток, дефицит аденозин-деаминазы [ADA], синдром Незелофа, дефицит пуриновой нуклеозид-фосфорилазы [PNP], дефицит главного комплекса гистосовместимости класса І, дефицит основного комплекса гистосовместимости класса ІІ, другие комбинированные иммунодефициты, неуточненный комбинированный иммунодефицит, иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Ди Джорджа, иммунодефицит с карликовостью за счет коротких конечностей, иммунодефицит после реакции на вирус Эпштейна-Барр, синдром гипериммуноглобулин E [IgE], иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, иммунодефицит, связанный с неуточненным основным дефектом, общий вариабельный иммунодефицит, другие иммунодефициты, дефект антиген-1 функции лимфоцитов [LFA-1], дефекты в системе комплемента, другие уточненные иммунодефициты, саркоидоз, другие нарушения, включающие иммунный механизм, NEC, поликлональную гипергаммаглобулинемию, криоглобулинемию, неуточненную гипергаммаглобулинемию, синдром восстановлению иммунной системы, синдром активации тучных клеток и связанные с этим нарушения, неуточненную активацию тучных клеток, синдром активации моноклональных тучных клеток, синдром активации идиопатических тучных клеток, вторичную активацию тучных клеток, другие расстройства активации тучных клеток, другие расстройства, связанные с иммунным механизмом, NEC, болезнь "трансплантат против хозяина", острую болезнь "трансплантат против хозяина", хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", острую хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", неуточненную болезнь "трансплантат против хозяина", аутоиммунный лимфопролиферативный синдром [ALPS], другие нарушения, связанные с иммунным механизмом, NEC, неуточненное нарушение, связанное с иммунным механизмом, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, другой сахарный диабет с другими уточненными осложнениями, первичную адренокортикальную недостаточность, аутоиммунную полигландабулярную недостаточность, деменцию при заболевании вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (В22.0), рассеянный склероз, синдроме Гийена-Барре, тяжелую миастению без (острого) обострения, тяжелая миастению с (острым) обострением, цитотоксические мионевральные расстройства, врожденную или приобретенную миастения, неуточненный синдром Ламберта-Итона, синдром Ламберта-Итона при болезнях, классифицированных где-либо еще, другие уточненные мионевральные расстройства, неуточненные мионевральные расстройства, неуточненный острый и подострый иридоциклит, болезнь Крона, язвенный (хронический) панколит, воспалительные полипы толстой кишки, левосторонний колит, другой язвенный колит без/с осложнениями, хронический персистирующий гепатит, хронический лобулярный гепатит, хронический активный гепатит, другой хронический гепатит, неуточненный хронический гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, целиакию, пузырчатку, буллезный пемфигоид, рубцовый пемфигоид, хроническое буллезное заболевание в детском возрасте, неуточненный приобретенный буллезный эпидермоз, другой приобретенный буллезный эпидермоз, другой пемфигоид, псориаз обыкновенный, другую псориатическую артропатию, генерализованную алопецию (capitis), общую алопецию, офиаз, другую гнездную алопецию, неуточненную гнездную алопецию, витилиго, синдром Фелти, ревматоидное заболевание легких с ревматоидным артритом, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом неуточненного участка, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом, ревматоидную болезнь сердца с ревматоидным артритом, ревматоидную миопатию с ревматоидным артритом, ревматоидную полиневропатию с ревматоидным артритом, ревматоидный артрит, ревматоидный артрит с/без ревматоидного фактора, болезнь Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидный узелок, воспалительную полиартропатию, другой указанный ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, гранулематоз Вегенера без вовлечению почек, гранулематоз Вегенера с поражением почек, ювенильный дерматополимиозит, полимиозит, дерматополимиозит, гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией, системную красную волчанка, эндокардит при системной красной волчанке, перикардит при системной красной волчанке, поражение легких при системной красной волчанке, заболевание клубочков при системной красной волчанке, тубулоинтерстициальную невропатия при системной красной волчанке, прогрессирующий системный склероз, синдром CR(E)ST, системный склероз, синдром сухого глаза, ревматическую полимиалгия, системное поражение соединительной ткани, анкилозирующий спондилит, лабораторные доказательства вируса иммунодефицита человека [ВИЧ].

Путь введения.

В определенных воплощениях изобретения клеточная иммунотерапия может быть введена пациенту следующими, но не ограничивающими путями: через подслизистую оболочку носа, лингвальным, через бронхоскопию, внутривенным, внутриопухолевым, внутриартериальным, внутримышечным, внутриглазным, интрастриарным, подкожным, внутрикожным, дермальным пластырем, кожным пластырем, пластырем, в спинномозговую жидкость, внутрибрюшинным, в воротную вену, в селезенку, в мозг, в лимфатическую интраперитонеальным, в портальную вену, в селезенку, в мозг, в лимфатическую систему, интра-плевральным ретроорбитальным, внутрилимфатическим, интрадермальным, системным путями, среди прочего. Клеточная иммунотерапия может быть введена системной инъекцией или участком инъекции, как определено ранее.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения применение для использования клеточной иммунотерапии непосредственно к органу или опухоли не только относится к коллагеновым матрицам, композициям внеклеточного матрикса, микропотокам биополимера, изготовленным из фибрина или другого материала внеклеточного матрикса, пластырям, содержащим внеклеточный матрикс и биоразлагаемые материалы, фибриновые пластыри, альгинатные или агарозные пластыри, каркасы, состоящие из материалов внеклеточного матрикса и биоразлагаемого физиологически инертного материала, который может не только относиться к таким компонентам, как декстраны, покрывая стволовые клетки органспецифическими антигенами или связывающими молекулами, остаточные внеклеточные матрицы, также известные как каркасы или делцеллюляризованные органы от ех vivo расщепленных доноров органов или трупных органов, а также контактные линзы среди прочего.

Системы доставки на основе катетеров, которые могут быть использованы для доставки клеточной иммунотерапии, не исключительно относятся к стандартным катетерам для инфузии с баллонной ангиопластикой, катетерам для чрескожной доставки в коронарную артерию, к инфузии с остановкой потока через баллонные катетеры с системой доставки стента по проводнику, катетерам типа Swan Ganz, катетерам типа Hickman, катетерам типа Foley, центральным венозным катетерам, катетерам типа косички, системам SmartPort®, катетерам с магнитным управлением с металлическим наконечником, таким как магнитная навигационная система Gentle Touch^{тм}, разработанной Stereotaxis Inc. или Mitralign, системе Accucinch System®, и катетерам, которые вводятся непосредственно в орган, таким как HELIX^{тм}, Myo-Cath^{тм}, NOGA R-guided Myostar^{тм}, Stiletto^{тм} или внутрисосудистой ультразвуковой (IVUS) системе TransAccess Delivery^{тм}, или катетерам, которые доставляют через артериальные пути, такие как ОреnSail^{тм}, Concerto^{тм}, инфузионному катетеру с микрошприцем от Mercator и Maverick^{тм} или с помощью имплантируемых устройств, таких как левожелудочковый аппарат вспомогательного кровообращения (LVAD), бивентрикулярные вспомогательные устройства (BiVAD), Optimizer^{тм}, катетерам для доставки клеток, таким как описанные в US 2009/0299269.

При введении антителотерапевтических агентов, которые ингибируют связывание клеточной иммунотерапии с тканью вторичных лимфоидных органов, предпочтительно вводить их системно, многократно, за около три недели до введения клеточной иммунотерапии. При введении низкомолекулярных терапевтических агентов, которые ингибируют связывание клеточной иммунотерапии с тканью вторичных лимфоидных органов, предпочтительно вводить их системно, многократно в течение от 1 до 4 недель. Для агентов, содержащих дексаметазон, предпочтительно вводить их системно около за 12-72 ч перед введением клеточной иммунотерапии и наиболее предпочтительно вводить дексаметазон, содержащий NTLA, системно около за 36-48 ч до введения клеточной иммунотерапии.

Пример 1.

Т-клеточная иммунотерапия связывается с областями герминативного центра и маргинальной зоны селезенки и вторичных лимфоидных органах, и связывание уменьшается при введении NTLA-дексаметазона.

Мышам вводили внутривенно NK-клетки, выделенные из сингенных мышей (используя коммерчески доступные наборы), NK-клеточную линию KIL (от ATCC), CD4+/CD8+ смеси T-клеток, выделенные из сингенных мышей (используя коммерчески доступные наборы) или с другими ACT, маркированными витальными красителями, такими как DiR и CTO. Мышам вводили внутривенно хвостовую вену в количестве от около 1×10^5 клеток/кг до около 1×10^7 клеток/кг. Спустя от 1 до 48 ч мышей умерщвляли путем

обескровливания, а затем остаточные клетки крови вымывали с помощью 5U гепарина/мл PBS через ретроградный приток в грудную яремную вену. Селезенки удаляли, взвешивали во влажном состоянии и затем фиксировали в 10% формалине. Затем из селезенок получали срезы с помощью проприетарных способов, которые не фиксируют или не повышают температуру селезенки, а затем инкубировали с FITC-PNA для совместного мечения герминативных центров или FITC- анти-CD21 (10 мкг) для совместного мечения краевых зон при 4°С в течение 24 ч, промывали, помещали на предметные стекла и получали иммунофлуоресцентные изображения. Метаморфическое программное обеспечение использовали для количественной оценки иммунофлуоресцентного сигнала. Флуоресценция, связывающая Т-клетки, NK-клетки и KIL, совместно локализовалась с флуоресценцией FITC-PNA и FITC-анти-CD21, что указывает на секвестрацию клеток в краевых зонах и герминативных центрах вторичных лимфоидных органов.

Самцов мышей C57B1/6 массой около 25 г перорально обрабатывали в день -2 плацебо или HED 12 мг/кг дексаметазоном. Наивные Т-клетки выделяли в 1-й день из селезенки донорских мышей C57B1/6, используя наборы для выделения Т-клеток EasySep $^{\text{TM}}$ для мышей от Miltenyi. Полученные CD4+/CD8+ Т-клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO2. В День 0 готовили свежий раствор красителя СМРТХ до концентрации 5 мкМ. Т-клетки, выделенные в сутки -1, инкубировали с раствором красителя СМРТХ в течение 40 минут при 37°C в 5% CO2. Мышам, обработанным перорально в день -2, в каждую хвостовую вену вводили 5М меченые Т-клетки в объеме 80 мкл. Три часа спустя мышей умерщвляли путем обескровливания, селезенки взвешивали и затем разрезали на толстые срезы для визуализации участков связывания Т-клеток. Срезы селезенки инкубировали в течение ночи при 4 градусах с FITC-PNA для маркировки герминативных центров и анти-CD21/CD35 для маркировки краевых зон. На следующий день срезы промывали, фиксировали 4% PFA/PBS 5% сахарозой и собирали изображения с использованием флуоресцентного микроскопа EVOS.

Меченые Т-клетки визуализировали связывание в кластерах на герминативных центрах и краевых зонах зоны селезенки. По сравнению с мышами, получавшими плацебо, селезенки от мышей, предварительно обработанных дексаметазоном, были значительно меньше, и общее связывание Т-клеток, измеренное по интенсивности флуоресценции, было резко снижено.

Самцов мышей C57B1/6 массой около 25 г перорально обрабатывали в день -2 плацебо или HED 12 мг/кг дексаметазоном. Клетки селезенки NK выделяли в День -1 из селезенки мышей-доноров C57B1/6 с использованием набора для выделения мышиных NK-клеток MojoSort^{тм} от BioLegend. Полученные NK-клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в 5% CO₂. В День 0 готовили свежий раствор красителя CMPTX до концентрации 5 мкМ. NK-клетки, выделенные в День -1, инкубировали с раствором красителя CMPTX в течение 40 минут при 37°C в 5% CO₂. Мышам, обработанным перорально в День -2, в каждую хвостовую вену инъецировали 3М меченых NK-клеток в объеме 80 мкл. Через три часа мышей умерщвляли путем обескровливания, селезенки взвешивали и затем разрезали на толстые срезы для визуализации областей связывания NK-клеток. Срезы промывали, фиксировали 4% PFA/PBS 5% сахарозой и получали изображения с помощью флуоресцентного микроскопа EVOS.

Визуализировали меченые NK-клетки в кластерах вдоль краевых зон селезенки. По сравнению с мышами, получавшими плацебо, селезенки от мышей, предварительно обработанных дексаметазоном, были значительно меньше, и общее связывание NK-клеток, измеренное по интенсивности флуоресценции, было резко снижено.

Пример 2. Иммуносупрессантное уменьшение участков во вторичных лимфоидных органах, в которых клеточная иммунотерапия связывается и секвестрируется.

В случае мышей, самцам-мышей внутрибрюшинно вводили дексаметазона фосфат натрия в день 0 в дозе 114,6 мг/кг основания дексаметазона (НЕД 9,32 мг/кг) и умерщвляли через 96 ч после инъекции дексаметазона. Острая высокая доза дексаметазона также упоминается в данном документе как Dex, AugmenStemTM, PlenaStemTM или AVM0703. Мышей умерщвляли обескровливанием, а затем остаточные клетки крови вымывали с помощью 5U гепарина/мл PBS через ретроградный приток в грудную яремную вену. Селезенки удаляли, взвешивали во влажном состоянии и затем фиксировали в 10% формалине. Затем из селезенок получали срезы разрезали с помощью проприетарных способов и затем инкубировали с FITC-PNA при 4°C в течение 24 ч, промывали, помещали на предметные стекла и получали иммунофлуоресцентные изображения. Метаморфное программное обеспечение использовалось для количественной оценки иммунофлуоресцентного сигнала. Образцы изображений и результаты, нормализованные по площади селезенки, показаны на фиг. 1. Контрольные мыши имеют значительную иммунофлуоресценцию FITC-PNA, в то время как мыши, которым вводили дексаметазон фосфат натрия, почти не имеют иммунофлюоресцентного сигнала. FITC-PNA маркирует герминативные центры, сайт, где клеточная иммунотерапия связывается во вторичных лимфоидных органах, что не исключительно относится к селезенке и лимфатическим узлам. Этот пример демонстрирует, что клеточная иммунотерапия не может связываться и секвестрироваться во вторичных лимфоидных органах после обработки иммуносупрессантом в эффективных дозах для устранения герминативных центров. Когда клеточная иммунотерапия не может связываться со вторичными лимфоидными органами, она остается в участке инъекции или в кровотоке в течение длительных периодов времени, в течение которых она может обнаружить и убить раковую клетку, аутоиммунную клетку или патогенную мишень. Кроме того, увеличивается длительность приживления клеточной иммунотерапии.

На фиг. 2 показана доза-ответ острого воздействия высокой дозы дексаметазона (в HED) на количество герминативных центров в селезенке мышей. Уменьшение герминативных центров очевидно при HED 6 мг/кг, и незначительно снижается при дозах HED 9 и 12 мг/кг.

В случае крыс вводили Dex HED 3,23, 6,45 и 12,9 мг/кг (дозы для крыс 20, 40 и 80 мг/кг) (внутривенно или перорально), чтобы определить ингибирование GC и маргинальных зон через 48 ч. У крысы доза HED Dex 12,9 мг/кг максимально ингибировала как GC, так и количество и площадь маргинальных зон, как показано на фиг. 3 и фиг. 4. С селезенок, фиксированных формалином, делали 5 срезов, обрезанных и залитых в парафин, разрезали и окрашивали гематоксилином и эозином (H & E). Измерения диаметра периартериолярной лимфоидной оболочки (PAL) и ширины краевой зоны (MZ) в областях белой пульпы, которые имели PAL с наибольшим диаметром, измеряли с помощью окулярного микрометра. Иммуногистохимическое окрашивание BCL-6 в селезенке крыс оценивали для определения площади GC с использованием автоматических методов анализа изображений.

Пример 3. Иммуносупрессантная лимфодеплеция у мышей, крыс и людей через 36-48 ч после острого введения дексаметазона, с сохранением свойств нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов и стволовых клеток

Как показано на фиг. 5, внутривенное или пероральное введение дексаметазона в дозе 20 (3,2 HED), 40 (6,5 HED) или 80 (12,9 HED) мг/кг самцам крыс Льюиса с массой тела 250-300 грамм значительно снижало количество лимфоцитов при всех сравниваемых дозах по сравнению с плацебо через 48 ч после приема. В отличие от этого, как показано на фиг. 6, нейтрофилы не снижались при острой высокой дозе дексаметазона. Количество нейтрофилов фактически увеличивается при всех дозах дексаметазона, вероятно, благодаря эффекту демаргинации. Обработка дексаметазоном не влияло на эритроциты, тромбоциты, Hct, HgB.

Пероральное острое введение дексаметазона самцам мышей С57В1 при НЕО 3 мг/кг (n=4), НЕО 6 мг/кг (n=6), 9 мг/кг (n=4) или 12 мг/кг (n=4) по сравнению с плацебо (n=7) приводило к снижению СD3+ Т-лимфоцитов на 65% и СD4+ Т-лимфоцитов на 75% (фиг. 7), приводило к снижению CD8+ Т-лимфоцитов на 56% и Treg на 78% (фиг. 8), снижению естественных клеток-киллеров (NK) на 87% и В-лимфоцитов на 83% (фиг. 9), снижению абсолютного количества лимфоцитов на 84%, но при этом оставляло неизменными нейтрофилы (фиг. 10), эритроциты (фиг. 11) и тромбоциты (фиг. 11). Кровь отбирали для СВС и проточной цитометрии через 48 ч после введения дексаметазона пероральным зондом.

Проводили пероральное острое введение 3 мг/кг эквивалента основания дексаметазона (все данные дозы в этих примерах даны в эквиваленте основания дексаметазона) четырем пациентам, трем с остеоартритом коленного сустава и одному с аневризмой аорты. Кровь отбирали до медикаментозного лечения и через 48 ч после лечения для анализа СВС и проточной цитометрии для определения популяций лимфоцитов и других клеток крови. Сыворотку анализировали на предмет уровней цитокинов. Для одного пациента предварительные СВС не были проведены, и, таким образом, нормализованные данные проточной цитометрии показаны только для 3 пациентов. По ненормализованным данным проточной цитометрии только 2 из 4 пациентов ответили на дексаметазон лимфодеплецией (фиг. 12, 13 и 14), в то время как 2 из 4 пациентов продемонстрировали ответ лимфоцитоза в CD3- и CD4-лимфоцитах, и 1 из 4 пациентов показал ответ лимфоцитоза в CD8, В-лимфоцитах и NK-клетках на эту дозу дексаметазона. З из 4 пациентов показали повышенные уровни IL-2, а 4 из 4 показали повышенные уровни IL-15 через 48 ч после острой пероральной дозы основания дексаметазона (3 мг/кг) (фиг. 15). IL-6, цитокин, который, как известно, является основным двигателем синдрома высвобождения потенциально фатального синдрома выброса цитокинов (CRS), не был повышен ни у одного пациента. На основании ответа на лимфоцитоз, выявленного у 2 из 4 неонкологических пациентов в дозе 3 мг/кг, предпочтительные дозы для лимфодеплеции до АСТ будут составлять 3 мг/кг или выше в зависимости от повышенной чувствительности мышей с опухолями к дексаметазону, где самый низкий уровень смертельной дозы составил 43 мг/кг НЕО у мышей с опухолями по сравнению с 114 мг/кг HED у здоровых мышей (Р. Scorza Barcellona, Arch. Toxiccl, Suppl. 7, 90-93 (1984)).

Костный мозг забирали через 48 ч после введения дексаметазона, и количество мезенхимальных стволовых клеток (MSC) определяли с помощью колониеобразующего анализа фибробластов (CFU-F). Пероральное введение основания дексаметазона 3 мг/кг увеличило подвздошный гребень ВМ МSC почти в два раза (фиг. 16). Способность дифференцировки трилинейных клеток ВМ МSC была также определена в исследовании на лошадях. НЕО в 6 мг/кг удвоил количество стернальных ВМ МSC стволовых клеток через 48 ч после внутривенного вливания лошадям в течение одного часа, но не изменил способность МSC к трехростковой дифференцировке в направлении остеоцитов, хондроцитов или адипоцитов.

Пример 4. Сравнение острой дозы 12 мг/кг основания дексаметазона HED со стандартной схемой предварительного кондиционирования Су (циклофосфамидом)-Flu (флударабином).

Основание дексаметазона вводили перорально через желудочный зонд взрослым самцам мышей в дозе 12 мг/кг HED в День -2. Другой группе мышей вводили Cy IP в дозе 166 мг/кг (HED 500 мг/м 2) в день -5 и день -4 и флударабин 10 мг/кг (HED 30 мг/м 2) в дни -5, - 4, -3, -2. Третьей группе мышей Cy

вводили внутрибрюшинно в дозе 166 мг/кг (HED 500 мг/м²) в день -5 и флударабин 10 мг/кг (HED 30 мг/м²) в дни -5, затем 12 мг/кг HED основания дексаметазона вводили перорально в день -2. Результаты СВС и проточной цитометрии показаны на фиг. 17-22, а масса тела показана на фиг. 23. Основание на дексаметазоне 12 мг/кг HED, назначаемое за 12-72 ч до взятия крови, приводит к сопоставимому профилю лимфодеплеции по сравнению со стандартным 2-дневным Су с 4-дневным Flu, как и комбинации одного Су в день -5 и одного Flu в день -5 с 12 мг/кг дексаметазона FLED в день -2. Разовая доза Су и разовая Flu могут вводиться в сутки -6, день-4 или день-3 с одинаковым эффектом. Профиль лимфодеплеции одного дексаметазона может быть предпочтительным, поскольку абсолютные лимфоциты истощаются не так резко, как при CyFlu, и степень лимфодеплеции может быть связана с нейроэдемой, когда АСТ вводится после CyFlu.

Стандартное повторное предварительное кондиционирование CyFlu значительно снижало массу тела как общую меру токсичности, в то время как HED на основе дексаметазона в дозе 12 мг/кг не влиял на массу тела, а сочетание одной дозы Cy и одной дозы Flu в День -5 с дексаметазоном в дозе 12 мг/кг HED влияет на массу тела значительно меньше, чем стандартная схема CyFlu.

Другие стандартные агенты для предварительного кондиционирования, которые можно вводить в виде однократной дозы (доз) в День -1 или День -2 или День -3 или День -4 или День -5 и комбинировать с дексаметазоном в диапазоне от около 3 до около 12 мг/кг в день -2 включают: Су 120 мг/кг и Flu 75 мг/м²; 30 мг/м² гриппа и 50 мг/кг Су и 200 сГр ТВІ; Су 1500 мг/м² и бендамустин 120 мг/м²; Су от около 300 мг/м² до около 2300 мг/м²; Грипп от около 10 мг/м² до около 900 мг/м²; Су 600 мг/м² и Flu 30 мг/м²; Бусульфан и мелфалан и Flu; Бусульфан (доза корректируется в зависимости от массы) и тиотепа (10 мг/кг) и флударабин (160 мг/м²); Flu 30 мг/м² и Су 300 мг/м² и Меnsa 300 мг/м²; Flu 30 мг/м² и Су 60 мг/м² и Алемтузумаб 0.2 мг/кг.

Пример 5. Модель иммунокомпетентных мышей множественной миеломы.

Клеточная линия MOPC315 множественной миеломы мыши, доступная от ATCC, представляет собой хвостовую вену, инокулированную иммунокомпетентным мышам Balbc в 2×10^6 клеток. Примерно через 21 день начинают проявляться симптомы, которые включают паралич задних конечностей. В период между 21 и 67 днем после инокуляции заболевание поражает более 90% инокулированных мышей.

Мышей предварительно кондиционировали стандартным CyFlu (Cy 300 до 2100 мг/м^2 в течение от 2 до 5 дней около в дни -6, -5, -4, -3, -2 или -1 перед АСТ и Flu от 10 до 30 мг/м² в течение от 2 до 5 дней около в дни -6, -5, -4, -3, -2 или -1 до АСТ); другим мышам предварительно вводили FIED основания дексаметазона в дозе 3-12 мг/кг, вводимого перорально или в течение 15-60 минут внутривенной инфузии; другим мышам предварительно вводили однократную дозу Cy (от 300 до 2100 мг/м^2 в период от -6 до -2 дней) и Flu (от 10 до 30 мг/м² в период от -6 до -2 дней) плюс НЕD основания дексаметазона в дозе 3-12 мг/кг, вводимой перорально или в течение 15-60 минут внутривенной инфузии за 12-72 ч до введения аллогенных клеток НSCT или клеток естественных киллеров (NK), который считается Днем 0 с целью планирования сроков предварительного кондиционирования.

Мышей также можно предварительно кондиционировать с помощью: агента, содержащего гидро-кортизон, который вводили внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 75 до около 300 мг/кг в интервале от около 12 до около 72 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий кортизон, вводили внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 93 до около 375 мг/кг от около 12 до около 72 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий преднизолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 19 до около 75 мг/кг от около 12 до около 60 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий метилпреднизолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий триамцинолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий параметазон, вводили в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 7,5 до около 30 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий бетаметазон, вводили в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 2,5 до 10 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии.

Мышей Balb/cJ (H-2d) и B10.D2 (H-2d) приобретали в лаборатории Джексона (Бар Харбор, Мэн, США). Мышей использовали в возрасте от 10 до 14 недель. Для аллогенной HSCT, селезенки и костного мозга (бедра и голени) от донорных мышей B10.D2 собирали и гомогенизировали в среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS и 1% пенициллин/стрептомицин (5-полная среда). Эритроциты лизировали, используя стерильно фильтрованный лизисный буфер RBC (eBioscience, Caн-Диего, США), и клетки промывали, ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS), содержащем 3% FBS, и фильтровали через 70 мМ нейлоновую мембрану. Для истощения CD8 Т-клеток в соответствии с протоколом истощения EASYSEP изготовителя используется "Набор для CD8а-положительного отбора в мышах" (Stem Cell, Гренобль, Франция). Наконец, клетки суспендировали в 200 мл PBS для внутривенной инъекции. Мышам Balbc трансплантировали внутривенной инъекцией в хвостовую вену 1×10⁷ клеток костного мозга и

7×10⁷ спленоцитов от донорных мышей B10.D2 между 10 и 30 днями после инокуляции MOPC315. 94% мышей продемонстрируют полное удаление клеток MOPC315 после alloHSCT. Группа, которая получала предварительное кондиционирование дексаметазоном, будет иметь аналогичное удаление клеток MOPC315 после alloHSCT по сравнению со стандартным CyFlu, но меньшая токсичность, так как масса тела снижается на 20% при предварительном кондиционировании CyFlu, но не уменьшается при предварительном кондиционировании Dex. Комбинация одной дозы CyFlu плюс Dex также эффективна и имеет меньшую токсичность, чем стандартное повторное предварительное кондиционирование CyFlu. Группа с предварительным кондиционированием Dexa будет иметь такой же или лучший противоопухолевый эффект, улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенную прогрессию заболевания, увеличенную продолжительность ответа, улучшенную общую выживаемость, уменьшенную минимальную остаточную болезнь по сравнению с мышами, которые были предварительно обработаны CyFlu в течение от 2 до 5 дней.

Для введения аллогенных NK-клеток полнофункциональные NK-клетки выделяли из донорных мышей B10.D2 с помощью коммерчески доступных наборов, такие как набор от Miltenyi. В ином случае, мышиные NK-клетки можно приобрести в ATCC (клетки KIL). Набор для выделения NK-клеток был разработан для выделения нетронутых NK-клеток из одноклеточных суспензий мышиной селезенки. Не-NK-клетки, т.е. Т-клетки, дендритные клетки, В-клетки, гранулоциты, макрофаги и эритроидные клетки, имеют магнитную метку с использованием смеси биотин-конъюгированных антител и анти-биотиновых микрогранул. Выделение высокочистых немеченых NK-клеток достигается путем истощения нецелевых клеток. Набор был оптимизирован для обеспечения исключительной чистоты у мышей C57BL/6J. 1×10^7 выделенных NK-клеток трансплантировали путем внутривенной инъекции в хвостовую вену через 10-30 дней после инокуляции МОРС315. Эрадикация NK-клетками клеток МОРС315 столь же эффективна при использовании предварительного кондиционирования Dex, как и при использовании стандартного предварительного кондиционирования CvFlu, с гораздо меньшей токсичностью. Комбинация одной дозы Cv-Flu плюс Dex также эффективна и имеет меньшую токсичность, чем стандартное повторное предварительное кондиционирование CyFlu. Группа с предварительным кондиционированием Dex будет иметь такой же или лучший противоопухолевый эффект, улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенную прогрессию заболевания, увеличенную продолжительность ответа, улучшенную общую выживаемость, уменьшенное минимальное остаточное заболевание по сравнению с мышами, которые были предварительно обработаны CyFlu в течение от 2 до 5 дней.

Пример 6. Пациент с состоянием, выбранным из группы, которая включает следующее.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, множественную миелому, аллерген-специфическую иммунотерапию, аутосомно-доминантную гаплонедостаточность, синдром переднего межкостного нерва предплечья, синдром Черджа-Строса, системный васкулит, хроническую реакцию "трансплантант против хозяина", синдром опсоклонуса-миоклонуса, некротизирующую аутоиммунную миопатию (NAM), легочные саркоматоидные карциномы, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), фертильность, болезнь Бехчета, очаговую алопецию (AA), острую хроническую печеночную недостаточность, меланому, "синдром организованного бронхиолита", энцефалит, болезнь минимальных изменений или пациент, получающий терапию транзиторного усугубления клинических проявлений опухоли или сублингв альную иммунотерапию (SLIT) или подкожную иммунотерапию (SCIT), или имеющий:

заболевание (источник заболевания) инфекцию Acinetobacter (Acinetobacter baumannii), Actinomycosis (Actinomyces israelii, Actinomyces gerencseriae и Propionibacterium propionicus) африканскую сонную болезнь или африканский трипаносомоз (Trypanosoma brucei), СПИД (вирус приобретенного иммунодефицита, синдром иммунодефицита, гнойный иммунодефицит) Анаплазмоз (виды Anaplasma), ангиостронгилиаз (Angiostrongylus), анисакиоз (Anisakis), сибирскую язву (Bacillus anthracis), инфекцию Агcanobacterium haemolyticum (Arcanobacterium haemolyticum), аргентинскую геморрагическую лихорадку (Junin vims), аскаридоз (Ascaris lumbricoides), аспергиллиоз (виды Aspergillus), астровирусную инфекцию (семейство Astroviridae), бабезиоз (виды Babesia), инфекцию Bacillus cereus (Bacillus cereus), бактериальную пневмонию (множественные бактерии), бактериальный вагиноз (перечень микробиоты бактериального вагиноза), инфекцию бактероидов (виды Bacteroides), балантидиоз (Balantidium coli), бартонеллёз (Bartonella), байлисаскаридоз (виды Baylisascaris), инфекцию вируса ВК (вирус ВК), черную пьедра (Piedraia hortae), бластоцистоз (виды Blastocystis), бластомикоз (Blastomyces dermatitidis), боливийскую геморрагическую лихорадку (вирус Мачупо), ботулизм (ботулизм и младенческий ботулизм) (Clostridium botulinum; Примечание: ботулизм не является инфекцией Clostridium botulinum, а вызывается потреблением ботулинического токсина), бразильскую геморрагическую лихорадку (вирус Sabiá), бруцеллез (виды Brucella), бубонную чуму (бактериальное семейство Enterobacteriaceae), инфекцию Burkholderia, обычно Burkholderia cepacia и другие виды Burkholderia, язву Buruli (Mycobacterium ulcerans), калицивирусную инфекцию (Norovirus и Sapovirus) (семейство Caliciviridae), кампилобактериоз (виды Campylobacter), кандидоз (монилиаз; молочница) (обычно Candida albicans и другие виды Candida), Capillariasis (кишечную болезнь из-за Capillaria philippinensis, заболевание печени из-за Capillaria hepatica и легочное заболевание из-за Capillaria aerophila), болезнь Карриона (Bartonella bacilliformis), болезнь кошачьих царапин (Bartonella henselae), целлюлит (обычно Streptococcus группы A и Staphylococcus), болезнь Шагаса (американский трипаносомоз) (Trypanosoma cruzi), шанкроид (Haemophilus ducreyi), ветряную оспу (виpyc Varicella zoster (VZV)), Чикунгунья (Alphavirus), хламидия (Chlamydia trachomatis), инфекцию Chlamydophila pneumoniae (тайваньский острый респираторный агент или TWAR) (Chlamydophila pneumoniae), холера (Vibrio cholerae), хромобластомикоз (обычно Fonsecaea pedrosoi), хитридиомикоз (Batrachochytrium dendrabatidis), клонорхоз (Clonorchis sinensis), колит, вызванный Clostridium difficile (Clostridium difficile), кокцидиридомикоз (Coccidioides immitis и Coccidioides posadasii), колорадскую клещевую лихорадку (CTF) (вирус колорадской клещевой лихорадки (CTFV)), простуда (острый вирусный ринофарингит; Асиte согуzа) (обычно риновирусы и коронавирусы), болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD) (PRNP), геморрагическую лихорадку Конго-Крым (ССНF) (вирус геморрагической лихорадки Конго-Крым), криптококкоз (Cryptococcus neoformans), криптоспоридиоз (виды Cryptosporidium), синдром larva migrans, кожную форма (CLM) (обычно Ancylostoma braziliense; множество других паразитов), циклоспориаз (Cyclospora cayetanensis), цистицеркоз (Taenia solium), цитомегаловирусную инфекцию (цитомегаловирус), лихорадку Денге (вирусы Денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) - флавивирусы), инфекцию Desmodesmus (зеленые водоросли Desmodesmus armatus), диентамебиаз (Dientamoeba fragilis), дифтерию (Corynebacterium diphria), дифиллоботриоз (Diphyllobothrium), Дракункулез (Dracunculus medinensis), геморрагическую лихорадку Эбола (Ebolavirus (EBOV)), Эхинококкоз (виды Echinococcus), эрлихиоз (виды Ehrlichia), энтеробиоз (оксиуроз) (Enterobius vermicularis), инфекцию Enterococcus (виды Enterococcus), энтеровирусную инфекцию (виды энтеровирусов), эпидемический тиф (Rickettsia prowazeкіі), эритему инфекционную (пятая болезнь) (парвовирус В19), внезапную экзантему (Шестая болезнь) (герпесвирус человека 6 (HHV-6) и герпесвирус человека 7 (HHV-7)), фасциолез (Fasciola hepatica и Fasciola gigantica), фасциолопсидоз (Fasciolopsis buski), фатальную семейную бессонницу (FFI) (PRNP), филариоз (Filarioidea superfamily), пищевое отравление Clostridium perfringens (Clostridium perfringens), свободно живущую амебную инфекцию (множество), инфекцию Fusobacterium (виды Fusobacterium), газовую гангрена (клостридиальный мионекроз) (обычно Clostridium perfringens; другие виды Clostridium), геотрихоз (Geotrichum Candidum), синдром Герстманна-Штрюсслера-Шейнкера (GSS) (PRNP), лямблиоз (Giardia lamblia), сап (Burkholderia mallei), гнатостомоз (Gnathostoma spinigerum и Gnathostoma hispidum), гонорею (Neisseria gonorrhoeae), паховую гранулёму (донованоз) (Klebsiella granulomatis), стрептококковую инфекцию группы A (Streptococcus pyogenes), стрептококковую инфекцию группы В (Streptococcus agalactiae), инфекцию Haemophilus influenza (Haemophilus influenzae) Болезнь рук, ног и рта (HFMD) (энтеровирусы, главным образом вирус Коксаки A и энтеровирус 71 (EV71 хантавирусный легочный синдром (HPS) (вирус Sin Nombre), вирусную болезнь Heartland (вирус Heartland), инфекцию Helicobacter pylori (Helicobacter pylori), гемолитически-уремический синдром (HUS), Escherichia coli O157: H7, O111 и O104: H4, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (HFRS) (семейство Bunyaviridae), гепатит А (вирус гепатита A), гепатит B (вирус гепатита B), гепатит C (вирус гепатита C), гепатит D (вирус гепатита D), гепатит E (вирус гепатита E), вирус простого герпеса (вирус 1 и 2 герпеса (HSV-1 и HSV-2)), гистоплазмоз (Histoplasma capsulatum), инфекцию анкилостомы (Ancylostoma duodenale и Necator americanus), бавирусную инфекцию человека (бокавирус человека (HBoV)), инфекцию Ehrlichia ewingii у че-(Ehrlichia ewingii), человеческий гранулоцитарный анаплазмоз (HGA) phagocytophilum), человеческую метапневмовирусную инфекция, человеческий метапневмовирус (hMPV), человеческий моноцитарный эрлихиоз (Ehrlichia chaffeensis), инфекцию папилломавируса человека (HPV) (папилломавирус человека (HPV)), инфекцию вируса парагриппа человека (вирусы парагриппа человека (HPIV)), гименолепидоз (Hymenolepis папа и Hymenolepis diminuta), инфекционный мононуклеоз вируса Эпштейна-Барр (Mono) (вирус Эпштейна-Барра (EBV)), инфлюэнца (грипп) (семейство Orthomyxoviridae) изоспориаз (Isospora belli), болезнь Кавасаки (неизвестно; доказательства подтверждают, что он является инфекционным), кератит (множественный), инфекцию Kingella kingae (Kingella kingae), Куру (PRNP), лихорадку Ласса (вирус Lassa), легионеллез (болезнь легионеров) (Legionella pneumophila), легионеллез (лихорадку Понтиак) (Legionella pneumophila), лейшманиоз (виды Leishmania), проказа (Mycobacterium leprae и Mycobacterium lepromatosis), лептоспироз (виды Leptospira), листериоз (Listeria monocytogenes), болезнь Лайма (лаймоборрелиоз) (Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii и Borrelia afzelii), лимфатический филяриатоз (Elephantiasis) (Wuchereria bancrofti и Brugia malayi), лимфоцитарный хориоменингит (вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)), малярия (виды Plasmodium), марбургскую геморрагическую лихорадку (МНГ) (вирус Марбурга), корь, ближневосточный респираторный синдром (МЕРС) (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома), мелиоидоз (болезнь Витмора) (Burkholderia pseudomallei), менингит (несколько), менингококковую инфекцию (менингококк), метагонимоз (обычно Metagonimus yokagawai), микроспоридиоз (Microsporidia phylum), контагиозный моллюск (MC) (вирус контагиозного моллюска (MCV)), обезьянью оспу (вирус обезьяньей оспы), паротит (вирус паротита), мышиный тиф (эндемичный тиф) (Rickettsia typhi), микоплазменную пневмонию (Mycoplasma pneumoniae), мицетома (дизамбигуация) (многочисленные виды бактерий (Actinomycetoma) и грибы (Eumycetoma)), миаз (паразитические личинки двукрылой мухи), неонатальный конъюнктивит (Ophthalmia neonatorum) (чаще всего Chlamydia trachomatis и Neisseria gonorrhoeae), норовирус (дети и младенцы) ((новый) вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD, nvCJD), PRNP), нокардиоз (обычно Nocardia asteroides и другие виды Nocardia), онхоцеркоз (речную слепоту) (Onchocerca volvulus), описторхоз (Opisthorchis viverrini и сибирская двуустка), паракокцидомикоз (южноамериканский бластомикоз) (Paracoccidioides brasiliensis), парагонимоз (обычно Paragonimus westermani и другие виды Paragonimus), пастереллез (виды Pasteurella), головной педикулёз (головные вши) (Pediculus humanus capitis), нательный педикулёз (нательные вши) (Pediculus humanus corporis), лобковый педикулез (лобковые вши) (Phthirus pubis), воспаление тазовых органов (PID) (множество), коклюш (коклюш) (Bordetella pertussis), чуму (Yersinia pestis), пневмококковую инфекцию (Streptococcus pneumoniae), пневмоцистную пневмонию (PCP) (Pneumocystis jirovecii), пневмонию (несколько), полиомиелит (полиовирус), инфекцию Prevotella (Prevotella species), первичный амёбный менингоэнцефалит (PAM) (как правило Naegleria fowleri), прогрессирующая многоочаговую лейкоэнцефалопатия (вирус JC), пситтакоз (Chlamydophila psittaci), ку-лихорадку (Coxiella burnetii), бешенство (вирус бешенства), возвратный тиф (Borrelia hermsii, Borrelia recurrentis, и другие виды Borrelia), инфекцию респираторно-синцитиального вируса (респираторно-синцитиальный вирус (RSV)), риноспоридиоз (Rhinosporidium seeberi), инфекцию риновируса (риновирус), риккетсиозную инфекцию (виды Rickettsia), осповидный риккетсиоз (Rickettsia akari), лихорадку долины Рифт (RVF) (вирус лихорадки долины Рифт), пятнистая лихорадку Скалистых гор (RMSF) (Rickettsia rickettsii), ротавирусную инфекцию (ротавирус), коревую краснуха (вирус Rubella), сальмонелез (виды Salmonella), SARS (синдром атипичной пневмонии) (коронавирус SARS), чесотка (Sarcoptes scabiei), шистосомоз (виды Schistosoma), сепсис (несколько), шигеллоз (бактериальную дизентерия) (виды Shigella), опоясывающий лишай (герпес зостер) (Вирус Varicella zoster (VZV)), оспу (Variola) (Variola major или Variola minor), споротрихоз (Sporothrix schenckii), стафилококковое пищевое отравление (виды Staphylococcus), стафилококковую инфекцию (виды Staphylococcus), стронгилоидоз (Strongyloides stercoralis), склерозирующий панэнцефалит (вирус кори), сифилис (Treponema pallidum), тениаз (виды Taenia), столбняк (тризм) (Clostridium tetani), дерматомикоз бороды и усов (зуд парикмахера) (обычно виды Trichophyton), стригущий лишай (дерматомикоз скальпа), Trichophyton tonurans), дерматомикоз гладкой кожи (стригущий лишай тела) (обычно виды Trichophyton), паховый дерматомикоз (паховый стригучий лишай) (обычно Epidermophyton floccosum, Trichophyton rubrum и Trichophyton mentagrophytes), дерматомикоз кистей (стригущий лишай руки) (Trichophyton rubrum), черный лишай (обычно Hortaea werneckii), дерматофитоз (нога спортсмена) (обычно виды Trichophyton), дерматофитный онихомикоз (онихомикоз) (обычно вид Trichophyton), отрубевидный лишай (разноцветный лишай) (виды Malassezia), токсокариаз (синдром larva migrans, глазную форма (OLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), токсокариаз (синдром larva migrans, висцеральную форма (VLM)) (Toxocara canis или Toxocara cati), трахому (Chlamydia trachomatis), токсоплазмоз (Toxoplasma gondii), трихинеллез (Trichinella spiralis), трихомониаз (Trichomonas vaginalis), трихуриаз (инфекцию власоглава) (Trichuris trichiura), туберкулез (обычно Mycobacterium tuberculosis), туляремия (Francisella tularensis), брюшной тиф (Salmonella enterica subsp. enterica, serovar typhi), Тиф (Rickettsia), инфекцию Ureaplasma urealyticum (Ureaplasma urealyticum), долинную лихорадку (Coccidioides immitis или Coccidioides posadasii), венесуэльский энцефалит лошадей (вирус венесуэльского лошадиного энцефалита), венесуэльскую геморрагическую лихорадку (вирус Guanarito), инфекцию Vibrio vulnificus (Vibrio vulnificus), энтерит Vibrio parahaemolyticus (Vibrio parahaemolyticus), вирусную пневмонию (множество вирусов), лихорадку Западного Нила (вирус Западного Нила), белая пьедра (Tinea blanca) (инфекцию Trichosporon beigelii), инфекцию Yersinia pseudotuberculosis (Yersinia pseudotuberculosis), иерсинеоз (Yersinia enterocolitica), жёлтая лихорадку (вирус желтой лихорадки), иерсинии желтые, Yersinia, желтая кишка (Yersinia), Yersinis) лихорадку (вирус желтой лихорадки), зигомикоз (порядок Mucorales (мукоромикоз) и порядок Entomophthorales (энтомофторамикоз)), вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], ВИЧ-инфекцию с инфекционными и паразитарными заболеваниями, ВИЧ-инфекцию с микобактериальной инфекцией, ВИЧ-инфекцию с цитомегаловирусной болезнью, ВИЧ-инфекцию с другими вирусными инфекциями, ВИЧ-инфекцию с кандидозом, ВИЧинфекцию с другими микозами, ВИЧ-инфекцию с пневмоцистной пневмонией, ВИЧ-инфекцию со злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с саркомой Капоши, ВИЧ-инфекцию с лимфомой Беркитта, ВИЧ-инфекцию с другим типом неходжкинской лимфомы, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями лимфоидных, кроветворных и родственных тканей, ВИЧ-инфекцию с множественными злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с другими злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцию с неуточненным злокачественным новообразованием, ВИЧинфекцию с энцефалопатией, ВИЧ-инфекцию с лимфоидным интерстициальным пневмонитом, ВИЧинфекцию с синдромом истощения, ВИЧ-инфекцию с множественными заболеваниями, классифицированными где-либо еще, ВИЧ-инфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекция, синдром острой ВИЧинфекции, ВИЧ-инфекцию с (постоянной) генерализованной лимфаденопатией, ВИЧ-инфекцию с гематологическими и иммунологическими отклонениями, не классифицированными где-либо еще, ВИЧинфекцию с другими состояниями, ВИЧ-инфекцию неуточненную, злокачественное новообразование губы, злокачественное новообразование миндалин, злокачественное новообразование языка, злокачественное новообразование десны, злокачественное новообразование рта, злокачественное новообразование околоушной железы, злокачественное новообразование слюнных желез, злокачественное новообразование глотки, злокачественное новообразование пищевода, злокачественное новообразование желудка, злокачественное новообразование тонкого кишечника, злокачественное новообразование ободочной кишки, злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения, злокачественное новообразование прямой кишки, злокачественное новообразование ануса, злокачественное новообразование печени, злокачественное новообразование желчного пузыря, злокачественное новообразование желчных путей, злокачественное новообразование поджелудочной железы, злокачественное новообразование кишечного тракта, злокачественное новообразование селезенки, злокачественное новообразование полости носа и среднего уха, злокачественное новообразование придаточных пазух, злокачественное новообразование гортани, злокачественное новообразование трахеи, злокачественное новообразование бронхов и легких, злокачественное новообразование тимуса, злокачественное новообразование сердца, средостению и плевры, злокачественное новообразование участков в дыхательной системе и внутригрудных органах, злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей, злокачественное новообразование костей черепа и лица, злокачественное новообразование позвоночника, злокачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, злокачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, злокачественную меланома кожи, злокачественную меланома губы, злокачественную меланома век, включая кантус, злокачественную меланома уха и наружного ушного канала, злокачественную меланома лица, злокачественную меланома анальной кожи, злокачественную меланома кожи молочной железы, злокачественную меланома конечностей, в том числе плеча, карцинома из клеток Меркеля, базальноклеточную карцинома кожи губы, плоскоклеточную карцинома кожи губы, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/век, включая кантус, злокачественное новообразование кожи/уха и наружного ушного канала, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/и неуточненных частей лица, базальноклеточную карциному кожи других и неуточненных частей лица, плоскоклеточную карцинома кожи и неуточненных участков лица, базальноклеточную карциному кожи головы и шеи, плоскоклеточную карцинома кожи головы и шеи, базальноклеточную карциному кожи туловища, базальноклеточную карциному анальной кожи, базальноклеточную карциному кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи туловища, плоскоклеточную карцинома анальной кожи, плоскоклеточную карцинома кожи молочной железы, плоскоклеточную карцинома кожи другой части туловища, другие и неуточненные злокачественные новообразования кожи/конечностей, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи/конечности, включая плечо, плоскоклеточную карцинома кожи/конечности, включая плечо, базальноклеточную карциному кожи конечностей, включая бедро, плоскоклеточную карцинома кожи конечностей, включая бедро, мезотелиома, саркома Капоши, злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины, злокачественное новообразование других соединительных и мягких тканей, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани грудной клетки, злокачественное новообразование мягких тканей и соединительной ткани брюшной полости, злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани таза, злокачественное новообразование соединительной и мягкой тканей неуточненной части туловища, злокачественное новообразование перекрывающихся участков соединительной и мягких тканей, неуточненное злокачественное новообразование соединительной и мягкой ткани, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественное новообразование молочной железы, злокачественное новообразование вульвы, злокачественное новообразование влагалища, злокачественное новообразование шейки матки, злокачественное новообразование тела матки, злокачественное новообразование неуточненной части матки, злокачественное новообразование яичников, злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, злокачественное новообразование плаценты, злокачественное новообразование полового члена, злокачественное новообразование предстательной железы, злокачественное новообразование яичка, злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов, злокачественное новообразование почки, злокачественное новообразование почечной лоханки, злокачественное новообразование мочеточника, злокачественное новообразование мочевого пузыря, злокачественное новообразование других и неуточненных органов мочевыделения, злокачественное новообразование новообразованию глаза и придаточного аппарата, злокачественное новообразование мозговых оболочек, злокачественное новообразование головного мозга, злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов, злокачественное новообразование зрительного нерва, злокачественное новообразование других и неуточненных черепных нервов, неуточненное злокачественное новообразование центральной нервной системы, злокачественное новообразование щитовидной железы, злокачественное новообразование надпочечников, злокачественное новообразование эндо-желез и родственных структур, злокачественные нейроэндокринные опухоли, злокачественные карциноидные опухоли, вторичные нейроэндокринные опухоли, злокачественное новообразование головы, лица и шеи, злокачественное новообразование грудной клетки, злокачественное новообразование таза, злокачественное новообразование конечностей, злокачественное новообразование нижних конечностей, вторичные и неуточненные злокачественные новообразования лимфатических узлов, вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения, вторичное злокачественное новообразование почек и почечных лоханок, вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря и других и неуточненных органов мочевыведения, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование кожи, вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек, вторичное злокачественное новообразование неуточненных частей нервной системы, вторичное злокачественное новообразование кости и костного мозга, вторичное злокачественное новообразование яичника, вторичное злокачественное новообразование надпочечника, лимфома Ходжкина, фолликулярную лимфому, мелкоклеточную В-клеточную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, диффузную крупную В-клеточную лимфому, лимфобластную (диффузная) лимфому, лимфома Беркитта, другие нефолликулярные лимфомы, неуточненную нефолликулярную (диффузная) лимфому, неуточненные зрелые Т/NK-клеточные лимфомы, болезнь Сезара, неклассифицированную периферическую Т-клеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, АLK- положительная, анапластическую крупноклеточную лимфому, неуточненную ALK-отрицательная, кожную Т-клеточную лимфому, другие зрелые T/NK-клеточные лимфомы, неуточненные зрелые T/NK-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы, злокачественную иммунопролиферативную дис и некоторые другие В-клеточные лимф, множественную миелома и злокачественное новообразование в плазме, лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз [ALL], хронический лимфолейкоз В-клеточного типа, клеточный пролимфоцитарный лейкоз В-клеточного типа, клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых (ассоциированную с HTLV-1), пролимфоцитарный лейкоз Т-клеточного типа, зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта, другие лимфолейкозы, неуточненный лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, BCR/ABL-положительный лейкоз, атипичный хронический миелоидный лейкоз, BCR/ABL-отрицательный, миелоидную саркому, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз с аномалией 11q23, другой миелолейкоз, другой неуточненный мислолейкоз, моноцитарный лейкоз, хронический мисломоноцитарный лейкоз, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, другой моноцитарный лейкоз, неуточненный моноцитарный лейкоз, другие лейкозы указанных типов клеток, острый эритроидный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, острый панмиелоз, с миофиброзом, неклассифицированное миелодиспластическое заболевание, другие установленные лейкозы, лейкоз неуточненного типа клеток, Хронический лейкоз неуточненного типа клеток, неуточненный лейкоз, другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной ткани, карциному in situ полости рта, пищевода и желудка, карциному in situ толстой кишки, карциному in situ ректосигмоидного соединения, карциному in situ прямой кишки, карциному in situ ануса и анального канала, карциному in situ других и неуточненных частей кишечника, карциному in situ неуточненной части кишечника, карциному in situ других частей кишечника, карциному in situ печени, желчного пузыря и желчных протоков, карциному in situ других частей указанных органов пищеварения, неуточненную карциному in situ органов пищеварения, карциному in situ среднего уха и дыхательной системы, карциному in situ гортани, карциному in situ трахеи, карциному in situ бронхов и легких, карциному in situ других частей дыхательной системы, меланому in situ, меланому in situ губы, меланому in situ века, включая кантус, меланому in situ уха и наружного ушного канала, меланому in situ неуточненной части лица, меланому in situ кожи головы и шеи, меланому in situ туловища, меланому in situ анальной кожи, меланому in situ молочной железы (кожа) (мягкие ткани), меланому in situ верхней конечности, включая плечо, меланому in situ нижней конечности, включая бедро, меланому in situ других участков, карциному in situ кожи, карциному in situ кожи губ, карциному in situ кожи век, включая кантус, карциному in situ кожи уха и наружного ушного канала, карциному in situ кожи других и неуточненных частей лица, карциному in situ in situ кожи головы и шеи, карциному in situ кожи туловища, карциному in situ кожи верхней конечности, включая плечо, карциному in situ кожи нижней конечности, включая бедро, карциному in situ кожи других участков, карциному in situ молочной железы, лобулярную карциному in situ молочной железы, интрадуктальную карциному in situ молочной железы, другой указанный тип карциному in situ молочной железы, неуточненный тип карциному in situ молочной железы, карциному in situ шейки матки, карциному in situ других частей шейки матки, неуточненную карциному in situ шейка матки, карциному in situ других и неуточненных половых органов, карциному in situ эндометрия, карциному in situ наружных женских половых органов, карциному in situ влагалища, карциному in situ других и неуточненных женских половых органов, карциному in situ полового члена, карциному in situ предстательной железы, карциному in situ неуточненных мужских половых органов, карциному in situ мошонки, карциному in situ других мужских половых органов, карциному in situ мочевого пузыря, карциному in situ других и неуточненных органов мочевыделения, карциному in situ глаза, карциному in situ щитовидной железы и других эндокринных желез, доброкачественное новообразование рта и глотки, доброкачественное новообразование крупных слюнных желез, доброкачественное новообразование толстой кишки, прямой кишки, заднего прохода и анального канала, доброкачественное новообразование неточно указанных участков пищеварительной системы, доброкачественное новообразование пищевода, доброкачественное новообразование желудка, доброкачественное новообразование двенадцатиперстной кишки, доброкачественное новообразование других и неуточненных частей тонкой кишки, доброкачественное новообразование печени, доброкачественное новообразование внепеченочных желчных протоков, доброкачественное новообразование поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование эндокринной поджелудочной железы, доброкачественное новообразование неточно определенных участков в пи-

щеварительной системе, доброкачественное новообразование среднего уха и дыхательной системы, неуточненные доброкачественное новообразование дыхательной системы, доброкачественное новообразование других и неуточненных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование тимуса, доброкачественное новообразование сердца, доброкачественное новообразование средостения, доброкачественное новообразование других указанных внутригрудных органов, доброкачественное новообразование неуточненного внутригрудного органа, доброкачественное новообразование кости и суставного хряща, доброкачественное новообразование коротких костей верхней конечности, доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности, доброкачественное новообразование коротких костей нижней конечности, доброкачественное новообразование костей черепа и лица, доброкачественное новообразование нижней челюсти, доброкачественное новообразование позвоночного столба, доброкачественное новообразование ребер, грудины и ключицы, доброкачественное новообразование костей таза, крестца и копчика, неуточненное доброкачественное новообразование костей и суставных хрящей, доброкачественное липоматозное новообразование, доброкачественное липоматозное новообразование кожи, подкожное в области головы, лица и шеи, доброкачественное липоматозное новообразование внутригрудных органов, доброкачественное липоматозное новообразование внутрибрюшных органов, доброкачественное липоматозное новообразование семенного канатика, доброкачественное липоматозное новообразование других участков, доброкачественное липоматозное новообразование почек, доброкачественное липоматозное новообразование других мочеполовых органов, гемангиому, гемангиому неуточненного участка, гемангиому кожи и подкожной клетчатки, гемангиому внутричеренных структур, гемангиому внутрибрюшных структур, гемангиому других участков, лимфангиому любого участка, доброкачественное новообразование мезотелиальной ткани, доброкачественное новообразование мягких тканей забрюшинного пространства и брюшины, другие доброкачественные новообразованию соединительной и других мягких тканей, меланоцитарные невусы, меланоцитарные невусы губы, меланоцитарные невусы век, в том числе кантуса, меланоцитарные невусы неуточненного века, включая кантус, меланоцитарные невусы уха и внешнего слухового канала, меланоцитарные невусы других и неуточненных частей лица, меланоцитарные невусы скальпа и шеи, меланоцитарные невусы туловища, меланоцитарные невусы верхней конечности, включая плечо, меланоцитарные невусы нижней конечности, включая бедро, неуточненные меланоцитарные невусы, другие доброкачественное новообразование кожи век, включая кантус, другие доброкачественные новообразованию кожи/уха и наружного ушного канала, другие доброкачественное новообразование кожи/левого уха и наружного слухового канала, другие доброкачественные новообразованию кожи других и неуточненных частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи других частей лица, другие доброкачественное новообразование кожи головы и шеи, другие доброкачественное новообразование кожи туловища, другие доброкачественное новообразование кожи/верхних конечностей, включая плечо, другие доброкачественное новообразование кожи нижних конечностей, включая бедра, другие неуточненные доброкачественное новообразование кожи, доброкачественное новообразование молочной железы, доброкачественное новообразование неуточненной молочной железы, лейомиому матки, другие доброкачественное новообразование матки, доброкачественное новообразование яичника, доброкачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов, доброкачественное новообразование мужских половых органов, доброкачественное новообразование органов мочевыделения, доброкачественное новообразование почки, доброкачественное новообразование почечной лоханки, доброкачественное новообразование мочеточника, доброкачественное новообразование мочевого пузыря, доброкачественное новообразование мочеиспускательного канала, доброкачественное новообразование других указанных органов мочевыделения, неуточненное доброкачественное новообразование органа мочевыделения, доброкачественное новообразование глаза и прилежащих органов, доброкачественное новообразование конъюктивы, доброкачественное новообразование роговицы, доброкачественное новообразование сетчатки, доброкачественное новообразование хороида, доброкачественное новообразование цилиарного тела, доброкачественное новообразование слезных желез и протоков, доброкачественное новообразование неуточненного участка глазницы, доброкачественное новообразование неуточненной части глаза, доброкачественное новообразование мозговых оболочек, доброкачественное новообразование головного мозга и центральной нервной системы, доброкачественное новообразование щитовидной железы, доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез, доброкачественное новообразование новообразованию других и неуточненных участков, доброкачественное новообразование лимфатических узлов, доброкачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы, доброкачественное новообразование других указанных сайтов, доброкачественные нейроэндокринные опухоли, другие доброкачественные нейроэндокринные опухоли, новообразование неопределенного поведения ротовой полости и органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения крупных слюнных желез, новообразование неопределенного поведения глотки, новообразование неопределенного поведения участков полости рта, новообразование неопределенного поведения желудка, новообразование неопределенного поведения тонкой кишки, новообразование неопределенного поведения аппендикса, новообразование неопределенного поведения толстой кишки, новообразование неопределенного поведения прямой кишки, новообразование неопределенного поведения печени, GB и желчных протоков, новообразование неопределенного поведения других органов пищеварения, новообразование неопределенного поведения органов пищеварения, новообразованию среднего уха и внутригрудных органов, новообразование неопределенного поведения гортани, новообразование неопределенного поведения трахеи, бронхов и легких, новообразование неопределенного поведения плевры, новообразование неопределенного поведения средостения, новообразование неопределенного поведения тимуса, новообразование неопределенного поведения других органов дыхания, неуточненное новообразование неопределенного поведения органов дыхания, новообразование неопределенного поведения женских половых органов, новообразование неопределенного поведения матки, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения яичника, новообразование неопределенного поведения плаценты, новообразование неопределенного поведения мужских половых органов, новообразование неопределенного поведения органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения почек, неуточненное новообразование неопределенного поведения почек, новообразование неопределенного поведения почечной лоханки, новообразование неопределенного поведения мочеточника, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведение других органов мочевыведения, новообразование неопределенного поведения неуказанного органа мочевыведения, новообразование неопределенного поведения мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведения оболочек головного мозга, новообразование неопределенного поведения оболочек спинного мозга, новообразование неопределенного поведения неуточненных мозговых оболочек, новообразование неопределенного поведение головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения головного мозга, инфратенториальное, новообразование неопределенного поведения головного мозга, неуточненное, новообразование неопределенного поведения черепных нервов, новообразование неопределенного поведения спинного мозга, новообразование неопределенного поведения центральной нервной системы, новообразование неопределенного поведения эндокринных желез, новообразование неопределенного поведения щитовидной железы, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения надпочечников, новообразование неопределенного поведения паращитовидной железы, новообразование неопределенного поведения гипофиза, новообразование неопределенного поведения черепно-глоточного протока, новообразование неопределенного поведения шишковидной железы, новообразование неопределенного поведения каротидного синуса, новообразование неопределенного поведения тела аорты и других параганглиев, новообразование неопределенного поведения эндокринной железы, истинную полицитемия, миелодиспластические синдромы, рефрактерную анемия без кольцевых сидеробластов, рефрактерную анемия с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемия с избытком бластов [RAEB], миелодиспластический синдром неуточненный, другие новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, гистиоцитарные и тучно-клеточные опухоли неопределенного поведения, хроническую миелопролиферативную болезнь, моноклональную гаммопатию, эссенциальную гипертензию, остеомиелофиброз, другие новообразования неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной ткани, новообразование неопределенного поведения лимфоидной, кроветворной и неуточненной ткани, новообразование неопределенного поведения других и неуточненных участков, новообразование неопределенного поведения костей/суставных хрящей, новообразование неопределенного поведения соединительных/мягких тканей, новообразование неопределенного поведения периферических нервов и автономной нервной системы, новообразование неопределенного поведения забрюшинного пространства, новообразование неопределенного поведения брюшины, новообразование неопределенного поведения кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения пищеварительной системы, новообразование неопределенного поведения дыхательной системы, новообразование неопределенного поведения кости, мягких тканей и кожи, новообразование неопределенного поведения молочной железы, новообразование неопределенного поведения мочевого пузыря, новообразование неопределенного поведения других мочеполовых органов, новообразование неопределенного поведения почки, новообразование неопределенного поведения другого МП-органа, новообразование неопределенного поведения головного мозга, новообразование неопределенного поведения желез внутренней секреции и других отделов нервной системы, новообразование неопределенного поведения сетчатки и сосудистой оболочки, новообразование неопределенного поведения неуточненного участка, железодефицитную анемия, анемию, вызванную недостаточностью витамина В12, анемию, вызванную недостаточностью фолатов, анемию, вызванную недостаточностью белков, другие мегалобластные анемии, не классифицированные где-либо, анемию, обусловленную цингой, другие уточненные пищевые анемии, неуточненную пищевую анемию, анемия из-за ферментных расстройств, анемию, талассемию, наследственную персистенцию гемоглобина плода [НРFН], гемоглобин Е бета-талассемию, другие талассемии, талассемию неуточненную, серповидноклеточные расстройства, другие наследуемые гемолитические анемии, приобретенную гемолитическую анемию, приобретенную истинную эритроцитарную аплазию [эритробластопению], неуточненную приобретенную истинную эритроцитарную аплазию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, лекарственную апластическую анемию, апластическую анемию, вызванную другими внешними агентами, идиопатическую апластическую анемию, другие апластические анемии и другие синдромы недостаточности костного мозга, неуточненную апластическую анемию, острую постгеморрагическую анемию, анемию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, наследственный дефицит фактора VIII, наследственный дефицит фактора ІХ, другие дефекты свертыванию крови, приобретенный дефицит фактора свертыванию крови, первичную тромбофилию, другие тромбофилии, пурпура и другие геморрагические состояния, вторичную тромбоцитопению, неуказанную тромбоцитопению, другие указанные геморрагические состояния, неуказанное геморрагические состояние, нейтропению, врожденный агранулоцитоз, агранулоцитоз, вторичный к химиотерапии раковых заболеваний, другой лекарственный агранулоцитоз, нейтропения, вызванную инфекцией, циклическую нейтропению, другую нейтропению, другие нарушению лейкоцитов, генетические аномалии лейкоцитов, эозинофилию, другие указанные нарушению клетки, уменьшение количества лейкоцитов, лимфоцитоз (симптоматический), заболеванию селезенки, метгемоглобинемия, врожденную метгемоглобинемию, другие метгемоглобинемии, неуточненную метгемоглобинемия, другие и неуточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие семейные эритроцитарные эритроциты, вторичные заболевания, вызванные другими эритроцитами, крови и кроветворных органов, миелофиброз, гепарин-индуцированную тромбоцитопению (НІТ), другие уточненные заболеванию крови и кроветворных органов, другие заболевания, связанные с лимфо-ретикулярной и ретикулярной и логистиоцитарной тканью, интраоперационные и постпроцедурные осложнению селезенки, иммунодефицит с преобладанием дефектов антител, наследственную гипогаммаглобулинемия, несемейную гипогаммаглобулинемия, селективный дефицит иммуноглобулина А [IgA], селективный дефицит подклассов иммуноглобулина G [IgG], селективный дефицит иммуноглобулина М [IgM], иммунодефицит с повышенным иммуноглобулином М [IgM], дефицит антител с почти-нормальным иммуноглобулином или с гипериммуноглобулином, преходящую гипогаммаглобулинемию младенчества, другие иммунодефициты с преимущественно дефектами антител, неуточненный иммунодефицит с преимущественно дефектами антител, комбинированные иммунодефициты, тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярной дисгенезией, тяжелый комбинированный иммунодефицит с низким количеством Т- и В-клеток, тяжелый иммунодефицит с низким или нормальным количеством В-клеток, дефицит аденозин-деаминазы [ADA], синдром Незелофа, дефицит пуриновой нуклеозид-фосфорилазы [PNP], дефицит главного комплекса гистосовместимости класса І, дефицит основного комплекса гистосовместимости класса ІІ, другие комбинированные иммунодефициты, неуточненный комбинированный иммунодефицит, иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Ди Джорджа, иммунодефицит с карликовостью за счет коротких конечностей, иммунодефицит после реакции на вирус Эпштейна-Барр, синдром гипериммуноглобулин E [IgE], иммунодефицит, связанный с другими основными дефектами, иммунодефицит, связанный с неуточненным основным дефектом, общий вариабельный иммунодефицит, другие иммунодефициты, дефект антиген-1 функции лимфоцитов [LFA-1], дефекты в системе комплемента, другие уточненные иммунодефициты, саркоидоз, другие нарушения, включающие иммунный механизм, NEC, поликлональную гипергаммаглобулинемию, криоглобулинемию, неуточненную гипергаммаглобулинемию, синдром восстановлению иммунной системы, синдром активации тучных клеток и связанные с этим нарушения, неуточненную активацию тучных клеток, синдром активации моноклональных тучных клеток, синдром активации идиопатических тучных клеток, вторичную активацию тучных клеток, другие расстройства активации тучных клеток, другие расстройства, связанные с иммунным механизмом, NEC, болезнь "трансплантат против хозяина", острую болезнь "трансплантат против хозяина", хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", острую хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", неуточненную болезнь "трансплантат против хозяина", аутоиммунный лимфопролиферативный синдром [ALPS], другие нарушения, связанные с иммунным механизмом, NEC, неуточненное нарушение, связанное с иммунным механизмом, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, другой сахарный диабет с другими уточненными осложнениями, первичную адренокортикальную недостаточность, аутоиммунную полигландабулярную недостаточность, деменцию при заболевании вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (В22.0), рассеянный склероз, синдроме Гийена-Барре, тяжелую миастению без (острого) обострения, тяжелая миастению с (острым) обострением, цитотоксические мионевральные расстройства, врожденную или приобретенную миастения, неуточненный синдром Ламберта-Итона, синдром Ламберта-Итона при болезнях, классифицированных где-либо еще, другие уточненные мионевральные расстройства, неуточненные мионевральные расстройства, неуточненный острый и подострый иридоциклит, болезнь Крона, язвенный (хронический) панколит, воспалительные полипы толстой кишки, левосторонний колит, другой язвенный колит без/с осложнениями, хронический персистирующий гепатит, хронический лобулярный гепатит, хронический активный гепатит, другой хронический гепатит, неуточненный хронический гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, целиакию, пузырчатку, буллезный пемфигоид, рубцовый пемфигоид, хроническое буллезное заболевание в детском возрасте, неуточненный приобретенный буллезный эпидермоз, другой приобретенный буллезный эпидермоз, другой пемфигоид, псориаз обыкновенный, другую псориатическую артропатию, генерализованную алопецию (capitis), общую алопецию, офиаз, другую гнездную алопецию, неуточненную гнездную алопецию, витилиго, синдром Фелти, ревматоидное заболевание легких с ревматоидным артритом, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом неуточненного участка, ревматоидный васкулит с ревматоидным артритом, ревматоидную болезнь сердца с ревматоидным артритом, ревматоидную миопатию с ревматоидным артритом, ревматоидную полиневропатию с ревматоидным артритом, ревматоидный артрит, ревматоидный артрит с/без ревматоидного фактора, болезнь Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидный узелок, воспалительную полиартропатию, другой указанный ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, гранулематоз Вегенера без вовлечению почек, гранулематоз Вегенера с поражением почек, ювенильный дерматополимиозит, полимиозит, дерматополимиозит, гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией, системную красную волчанка, эндокардит при системной красной волчанке, перикардит при системной красной волчанке, поражение легких при системной красной волчанке, заболевание клубочков при системной красной волчанке, тубулоинтерстициальную невропатия при системной красной волчанке, прогрессирующий системный склероз, синдром СR(E)ST, системный склероз, синдром сухого глаза, ревматическую полимиалгия, системное поражение соединительной ткани, анкилозирующий спондилит, лабораторные доказательства вируса иммунодефицита человека [ВИЧ], другие аномальные иммунологические данные в сыворотке, иммуносупрессанты, иммуноглобулин обрабатывают иммуносупрессантом NTLA или антагонистом к CD26 до введению клеточной иммунотерапии. NTLA может быть выбран из списка, включающего: основание дексаметазона НЕД в дозе 3-12 мг/кг, вводимое перорально или в течение 15-60 минут внутривенной инфузии за 12-72 ч до введения клеточной иммунотерапии. Мышей также можно предварительно кондиционировать с помощью: агента, содержащего гидрокортизон, вводили внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 75 до около 300 мг/кг в интервале от около 12 до около 72 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий кортизон, вводили внутривенно или перорально каждые около 12 ч в дозе от около 93 до около 375 мг/кг от около 12 до около 72 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий преднизолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 19 до около 75 мг/кг от около 12 до около 60 ч перед введением клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий метилпреднизолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий триамцинолон, вводили внутривенно или перорально каждые около 24 ч в дозе от около 15 до около 60 мг/кг от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий параметазон, вводили в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 7,5 до около 30 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии. Агент, содержащий бетаметазон, вводили в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 2,5 до 10 мг/кг, вводимых в течение около 12-72 ч до клеточной иммунотерапии.

Клеточная иммунотерапия проводится в День 0 и может быть выбрана из списка: толерагенные дендритные клетки, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, адоптивный перенос клеток, адоптивная клеточная терапия, клетки с химерным антигенным рецептором, генно-инженерные ТСR-клетки, перенос регуляторных Т-клеток, клеточная адоптивная иммунотерапия, клеточная иммунотерапия, клеточная иммуноонкология, комплекс in vivo (IL-2C), состоящий из IL-2 и анти-1b-2 моноклонального антитела (JES6-1), размноженные Treg, иммуногенность T-клеточного рецептора (TCR) для вакцинации против Tклеток, аутологичные поликлональные вакцины против T-клеток (TCV), адоптивный перенос Treg, зависимые от В-клеток (В-клетки индуцировали определенную подгруппу регуляторных Т-клеток), адоптивный перенос GC-индуцированных или дефицитных по ATF3 G-MDSC (миелоидных клетоксупрессоров), генно-инженерные лимфоциты, с перенаправленным аутологичные Т клетки, перенацеленные с помощью РНК, Т-клетки-естественные киллеры, рецепторные клетки NKG2D, CD4+ клетки, CD8+ клетки, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, смеси CD4+ и CD8 Т-клеток, MDSC, CTL, EBV-CTL, вирус-специфические цитоцитотоксичные Т-лимфоциты (СТL), цитокин-индуцированные клетки-киллеры, антигенные импульсные дендритные клетки, CMV-CTL, природные дендритные клетки, дендритные клетки, СТL, полученные от сторонних доноров, терапия аутологичными уб Т-лимфоцитами, инфузия истощенных Т-клеток CD45RA, обработанные в лаборатории Т-клетки, HER2Bi активированные Тклетки, вакцина против аутологичных опухолей, вакцины на основе дендритных клеток (DC), загруженные аллогенными клеточными линиями простаты, вакцины на основе дендритных клеток/АМL, вакцины на дендритных клетках, генно-модифицированные лимфоциты, терапия дендритными клетками, лимфоциты ESO-1, дендритные клетки, активированные опухолью, аутологичные дендритные клетки, активированные клеточным лизатом, генно-модифицированные иммунные клетки, инфильтрирующие лимфоциты костного мозга, дендритные клетки, активированные альфа-галактозилцерамидом, Т-клеткиестественные киллеры (NKT), активированные альфа-галактозилцерамидом, Т-клетки-естественные киллеры (NKT) и дендритные клетки, активированные альфа-галактозилцерамидом, аутологичные гамма/дельта-Т-клетки, активированные собственные лимфоциты, Т-лимфоциты, иммунные к вирусу Эпштейна-Барр, полученные из нормального HLA-совместимого или частично подобранного стороннего донора, фуринный вектор, аутологичные опухолевые клетки, трансфицированные вектором с гранулоцитарным макрофагальным колониестимулирующим фактором плюс би-shRNAi, дендритные клетки, активированные альфа-галактозилкерамидом (Chiba-NKT), дендритные клетки, активированные p53, СМVрр65-специфичные Т-клетки, полученные из донора с первичным трансплантом, смешанные клетки фенотипа естественных Т-клеток и клеток-естественных киллеров (NK) (клетки СІК клетки), дендритные клетки, активированные антигеном (APDC), DC-CIK, APC, активированные, альфа-GalCer, активированные золедронатом аутологичные киллерные лимфоциты (клетки Zak), клетки Chiba NKT, аутологичные дендритные клетки, загруженные аутологичным лизатом или гомогенатом опухоли, СМУрр65специфические Т-клетки, полученные у сторонних доноров, D-CIK, активирование аутологичной опухолью, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным пептидом TARP, адоптивный перенос клеток T-reg (TRACT), модифицированные DLI (донорные двойные отрицательные Т-клетки), поляризованные дендритные клетки 1-го типа (AlphaDC1), клетки DC-СІК антигенно-сенсибилизированные аутологичной опухолевой тканью, дендритные клетки, активированные пептидом, дендритные цитоцитотоксичные лимфоцитарные (DC-CTL) клетки, MTCR-трансдуцированные аутологичные лимфоциты периферической крови, NK-клетки, подобные клеткам памяти, индуцированные цитокином, LMP-специфические Тклетки, модифицированные DLI (двойные отрицательные Т-клетки родственного донора), аутологичные дендритные клетки, нагруженные гомогенатом аутологичной опухоли, терапия с помощью сконструированных аутологичных клеток (EATC) Vigil®, новая антиген-реактивная клеточная терапия (NRT), аутологичные цитокин-индуцированные клетки-киллеры, слитые аутологичные дендритные клетки, пептидспецифичные СТL, иммуноглобулиновая иммунотерапия ACIT-1, PD-1, нокаутные сконструированные Т-клетки, слитые клетки DC/AML, (DC/PC3), Т-клетки, обработанные в лаборатории, слитые клетки опухоли и дендритные клетки, смертельно облученные аутологичные клетки рака молочной железы, Тклетки с модифицированным геном CD4-ZETA, EBV-специфические иммунные эффекторные клетки (EBV-IE), клетки со специфическим иммунным эффектором (TE) вируса герпеса (HHV), мРНКтрансфицированные дендритные клетки, терапия аллогенными дендритными клетками, лимфоциты специфические к Рр65 цитомегаловируса (CMV), мононуклеарные клетки периферической крови, активированные альфа-галактозилцерамидом, истощенные Т-клетки, вакцинация донорными дендритными клетками, Вакцина с DC, объединенная с цитокин-индуцированными клетками-киллерами, DC-вакцина в сочетании с СІК-клетками, DC, активированные HB-vac, инфузия гаплоидентичных NK-клеток, ZNKклетки, дендритные клетки WT1 и MUC1, клетки ONETreg1, альфа-DC1, аутологичные Т-лимфоциты с ADCC, инфузия Т-клеток памяти, DC1, активированные HER-2/Neu, стимулированные аутологичные СD4+ Т-клетки, гамма-дельта-Т-клетки, облученные клетки аллогенной аденокарциномы легкого, CD40LGVAX, облученные клетки аллогенной аденокарциномы легкого, объединенные с линией клетоксвидетелей, трансфицированных hCD40L и hGM-CSF, EGFRBi-вооруженные аутологичные Т-клетки, DC с сайленсом PD-L, загруженные MiHA, MyDC/pDC, ROR-1.taNK, PDL1.taNK, адъювантная иммунотерапия дендритными клетками, D-CIK, DOT-клетки, лизат аутологичной опухоли (TL) плюс частицы дрожжевой клеточной стенки (YCWP) плюс дендритные клетки, аутологичные EBV-специфические цитоцитотоксичные Т-клетки, аутологичная вакцина TLPLDC (опухолевый лизат, нагрузка частицами, дендритные клетки), регуляторные Т-клетки, персонализированная клеточная вакцина (PERCELLVAC), CAR-pNK-клетка, HER2.taNK, MUC16.taNK, DC1s-CTL, (PERCELLVAC2), (PERCELLVAC3), MASCT, CAR-pNK-клетки, CD33.taNK, дендритные клетки пуповинной крови HCT, регуляторные Т-клетки пуповинной крови, высокоактивные клетки-естественные киллеры, PD-1-нокаутные EBV-CTL, DC-CTL в сочетании с СІК, антигенсодержащие дендритные клетки, дендритные слитые клетки/опухоли, трансфицированные дендритные клетки, Her2 и TGF-бета CTL, Т-клетки крови и EBV-специфичные CTL, аутологичные клетки рака молочной железы, сконструированные для секретирования гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), генно-модифицированные лейкоциты, эпитоп-усиленный пептид TARP и дендритные клетки, активированные пептидом TARP, обработанные в лаборатории аутологичные лимфоциты, мультивирусные СТL, цитомегаловирус-специфический Тклеточный адоптивный перенос (ERaDICATe), клетки GM-K562, Т-лимфоциты каппа-CD28, модифицированные геном TGFB2 антисмысловые-GMCSF аутологичные опухолевые клетки, аутологичные опухолевые клетки, аугментированные Bi-shRNA-фурином и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GMCSF), донорные Т-клетки, сенсибилизированные пентадекапептидами белка CMV-PP65, вакцинация дендритными клетками, полученными из моноцитов, активированных пептидом для размножения адоптивно перенесенных СМV-специфических цитоцитотоксических Т-лимфоцитов, CMV-специфичные DLI из 3-6/6 HLA родственного представителя семейства, аутологичные Т-клетки в сочетании с аутологичными ОС-DC, ТАА-специфичные СТL, аутологичные лимфоциты, аутологичные толерогенные дендритные клетки, дендритные клетки Лангерганса, дендритные клетки Лангерганса, электропорированные мРНК, кодирующей опухоль-ассоциированный антиген, аутологичные Т-клетки, мультивирусные цитоцитотоксические Т-клетки, аутологичные опухолевые клетки, экспрессирующие лиганд IL2 и CD40, сконструированные DC с множественными антигенами, дендритные клетки, активированные пептидом WT1 и/или опухолевым лизатом, терапия аутологичными Т-клетками, специфичными цитомегаловирусом человека (HCMV), дендритная клетка Ad/HER2/Neu, дендритная клетка, активированная пептидом (пептиватором) WT1, донорные, мульти-вирус-специфические цитотоксичные Тлимфоциты, размноженные ex-vivo донорные регуляторные Т-клетки, антиген-презентирующие клетки (APC), активированные альфа-GalCer, индуцированные цитокинами NK-клетки, схожие с клетками памяти, "повторно стимулированные" инфильтрирующие опухоль лимфоциты, аутологичные дендритные клетки Лангерганса, Т-клетки, обогащенные клетками памяти, размноженные мультиантигенспецифически ориентированные лимфоциты, ТАА-специфичные СТL, регуляторные дендритные клетки, хорошо подходящие сторонние генерируемые LMP, BARF1 и EBNA1 специфичные CTL, активированные инфильтрирующие костный мозг лимфоциты, дендритные клетки, загруженные лизатом аутологичной опухоли, аутологичные дендритные клетки с мультиэпитопным ТАРР-пептидом, НРV-16/18 Е6/Е7специфичные Т-лимфоциты, Т-клетки, специфичные к вирусу Эпштейна-Барр, Активированные Тклетки, донорные МультиТАА-специфичные Т-клетки, МультиТАА-специфичные Т-клетки, тип Іполяризованные аутологичные дендритные клетки, обогащенные вакциной аутологичные активированные Т-клетки, поливирус-специфические цитоцитотоксичные Т-лимфоциты (mCTL), аллогенные вирусспецифические линии Т-клеток (VST), донорные регуляторные Т-клетки, ТСR-модифицированные Тклетки (TCR), МІС-клетки, адоптивная Т-клеточная терапия с активированными Р53-специфическими Тклетками, MUC1-DC-CTL, Т-клетки с модифицированными Т-клеточными рецепторами, "отрицательная" вакцина на основе дендритных клеток, tolDC, CD22-перенаправленные аутологичные Т-клетки, Дендристим, первичные NK-клетки, продукты генно-модифицированной клеточной терапии CART-EGFRvIII на основе лентивирусов, аутологичные дендритные клетки, активированные лизированными аллогенными опухолевыми линиями, размноженные мультиантигенспецифические лимфоциты, нокаутированные по PD-1 сконструированные Т-клетки, GSC-загруженные дендритные клетки, адоптивный перенос Treg клеток (TRACT), Е7 TCR Т-клетки, нокаутированные по PD-1 сконструированные Тклетки, CAR-Treg (ENTX-DN), Т-клетки с модифицированным рецептором химерного переключателя, дендритные клетки с примесью неоантигена (DC), предварительно активированные (PreT) Т-клетки, TSA-CTL (опухолеспецифический антиген-индуцированные цитоцитотоксичные Т-лимфоциты), иммунотерапия аллогенными клетками (ACIT-1), аутологичные OC-DC, зрелые дендритные клетки, CD8+ клетки NKG2D AKT, клетки-естественные киллеры (NK) - oNKord®, антигенпрезентирующие клетки -

По сравнению с введением клеточной иммунотерапии без предварительного кондиционирования иммуносупрессантом NTLA, дозами дексаметазона NTLA или антагонистом CD26, когда пациенту предварительно вводили иммуносупрессант NTLA, дозы дексаметазона NTLA или антагонист CD26, введенная иммунотерапия остается в кровотоке или в участке инъекции, где она может найти и убить свою мишень, что приводит к большему уничтожению или замедлению роста раковой или опухолевой или ауто-иммунной клетки или патогена. У пациентов, предварительно кондиционированных NTLA, будет аналогичный или лучший противоопухолевый эффект, улучшенная выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенная прогрессия заболевания, увеличенная продолжительность ответа, улучшенная общая выживаемость или уменьшенная минимальная остаточная болезнь по сравнению с пациентами, которые предварительно обработаны облучением или повторяющимися дозами цитотоксической химиотерапии.

Пример 7. Послеоперационное лечение солидных опухолей с помощью NTLA и клеточная иммунотерапия для предотвращения рецидива.

Пациент с солидной опухолью подвергается хирургическому удалению или уменьшению, что может привести к высвобождению раковых бластных клеток и вызвать окончательный рецидив. Рецидив может произойти в краткосрочной перспективе, при раковых заболеваниях, таких как рак поджелудочной железы, или в долгосрочной перспективе при раковых заболеваниях, таких как рак молочной железы, который может рецидивировать в течение 20 лет после операции. После выздоровления после операции, от 1 до 3 дней и до 1 года после операции, пациент предварительно кондиционируется NTLA в виде такролимуса, доставляемого в виде инъекции или пероральной дозы от около 0,48 мг/кг/сутки до около 10 мг/кг/сутки. в течение от около 1 до около 4 недель или в виде циклоспорина, вводимого в количестве от около 15 до около 100 мг/кг/сутки в течение от около 7 до около 28 дней (суточная доза делится на два и вводится каждые 12 ч), или в виде основания дексаметазона или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида составляет от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимый в течение от около 12 до около 72 ч до введения клеточной терапии (наиболее предпочтительно, чтобы однократная острая доза вводилась в интервале от около 36 до около 48 ч до введения клеточной иммунотерапии) или в качестве ингибитора TNF, вводимого в течение от около 3 до около 4 недель или в качестве иммунотерапии класса ритуксимаба, вводимого в интервале от около 375 мг/м² до около 500 мг/м², вводимого каждые около 7 дней, в около день -7 и день -1. После предварительного кондиционирования, от около 1 дня до около 4 дня после предварительного кондиционирования, пациенту вводили клеточную иммунотерапию в диапазоне от около 1×10^5 клеток/кг массы тела до около 1×10^7 клеток/кг массы тела. Предпочтительной клеточной терапией является продукт NK-клеток, продукт TCR-клеток, продукт ТАС-клеток или продукт СагТ-клеток. Безрецидивная выживаемость увеличивается, а общее время выживания увеличивается. Пациенты, получавшие NTLA, будут иметь такой же или лучший противоопухолевый эффект, улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенную прогрессию заболевания, увеличенную продолжительность реакции, улучшенную общую выживаемость или уменьшенную минимальную остаточную болезнь по сравнению с пациентами, которые предварительно кондиционированы облучением или повторяющимися дозами цитотоксической химиотерапии.

Пример 8. Лечение послеоперационных опухолей молочной железы у мышей Восемь групп мышей ВАLВ/с инъецировали клетками 4Т1 в жировую подушку молочной железы для создания модели мыши с опухолью молочной железы. Через 9-11 дней или до тех пор, пока размер опухоли не достигнет 3,5-5 мм, опухоли будут удалены хирургическим путем. Через один день после первичного удаления опухоли предварительное кондиционирование будет проводится в режиме согласно табл. І ниже. Либо сингенные (NK-клетки, выделенные от мышей BALB/c; 3 группы), либо аллогенные (КІL-клетки; 3 группы) NK-клетки трансплантировали путем внутривенной инъекции в хвостовую вену после предварительного кондиционирования. Мышей умерщвляли между 30 и 60 днями. Группы в этом исследовании находятся в табл. І ниже.

Таблица I Схема предварительного кондиционирования для примера 8: обработка послеоперационных опухолей молочной железы у мышей

Группа	Предварительное кондиционирование	NK-клетка	Протокол
1	Cy/Flu *	аллогенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3
2	AVM0703	аллогенный	AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
3	CyFlu + AVM0703	аллогенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в день -5 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в день -5 AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
4	Cy/Flu *	сингенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3
5	AVM0703	сингенный	AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
6	CyFlu + AVM0703	сингенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в день -5 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в день -5 AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
7	Носитель	аллогенный	Только Носитель, введение дозы в день -2 (AVM Placebo)
8	Носитель	сингенный	Только Носитель, введение дозы в день -2 (AVM Placebo)

Способ исследования: масса тела, кровь и селезенка для дальнейшего анализа. Легкие иссекали и перфузировали с помощью индийских чернил для визуального подсчета метастазирования. Строили график выживания мышей, чтобы сравнить пользу выживания между различными обработками.

Ожидаемый результат: эффективность NK-клеточной терапии после предварительного кондиционирования AVM0703 продемонстрировала, что она эквивалентна или превосходит терапию после химического предварительного кондиционирования на мышиной модели рака молочной железы.

Пример 9. Обработка послеоперационных солидных опухолей у мышей.

Мышам вводили подкожно в бок клетки солидной опухоли. Мышам C57B16 вводили клетки меланомы B16 или B16-F10 или клетки рака легкого LLC; Мышам Balb/с вводили клетки рака почки RENCA или клетки рака толстой кишки CT26. Когда опухоль достигала ощутимого размера 3,5-5 мм, опухоли полностью иссекали. Через один день после удаления первичной опухоли, график предварительного кондиционирования осуществлялся в соответствии с режимом табл. II. Либо сингенные (NK-клетки, выделенные от мышей BALB/с или C57B16), либо аллогенные (NK-клетки, выделенные от мышей BALB/с или С57B16 или линии клеток KIL) NK-клетки трансплантировали путем внутривенной инъекции в хвостовую вену после предварительного кондиционирования. Мышей умерщвляли между 30 и 60 днями. Группы в этом исследовании находятся в табл. II ниже.

Таблица II Схема предварительного кондиционирования для примера 9: лечение послеоперационных солидных опухолей у мышей

Группа	Предварительное кондиционирование	NK-клетка	Протокол
1	Cy/Flu*	аллогенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3
2	AVM0703	аллогенный	AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
3	CyFlu + AVM0703	аллогенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в день -5 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в день -5 AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
4	Cy/Flu*	сингенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в дни -5, -4, -3
5	AVM0703	сингенный	AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
6	CyFlu + AVM0703	сингенный	Циклофосфамид 166 мг/кг, введение дозы в день -5 Флударабин фосфат 10 мг/кг, введение дозы в день -5 AVM0703 148 мг/кг, введение дозы в день -2
7	Носитель	аллогенный	Только Носитель, введение дозы в день -2 (AVM Placebo)
8	Носитель	сингенный	Только Носитель, введение дозы в день -2 (AVM Placebo)

Способ исследования: масса тела, кровь и селезенка для дальнейшего анализа. Легкие иссекали и перфузировали с помощью индийских чернил для визуального подсчета метастазирования. Строили график выживания мышей, чтобы сравнить пользу выживания между различными обработками.

Ожидаемый результат: Эффективность терапии NK-клетками после предварительного кондиционирования AVM0703 продемонстрировала, что она эквивалентна или превосходит терапию после предварительного химиотерапевтического кондиционирования на моделях солидных опухолей у мышей.

Пример 10. Лечение пациентов с солидными опухолями.

Были идентифицированы пациенты с солидной опухолью, включая, без ограничения указанным этим, рак простаты, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, саркому, карциному, нейробластому, бластомы, фибромы, хондромы, лимфомы, аденомы, рак легкого, эпендимомы, хромоцитомы, гистиоцитомы, семиномы, рак матки, рак шейки матки. Пациент предварительно получал NTLA в виде такролимуса, доставляемого в виде инъекций или пероральной дозы от около 0,1 мг/кг/сутки до около 10 мг/кг/сутки, но предпочтительно от около 0,48 мг/кг до около 10 мг/кг в течение от около 1 до около 4 недель, или в виде циклоспорина, вводимого в количестве от около 15 до около 100 мг/кг/сутки в течение от около 7 до около 28 дней (суточная доза делится на два и вводится каждые 12 ч), или в виде основания дексаметазона или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида, от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимого в течение от около 12 до около 72 ч до введения клеточной терапии (наиболее предпочтительно, чтобы однократная острая доза вводилась в интервале от около 36 до около 48 ч до введения клеточной иммунотерапии) или в качестве ингибитора TNF, вводимого в течение от около 3 до около 4 недель или в качестве иммунотерапии класса ритуксимаба, вводимого в интервале от около 375 мг/ 2 до около 500 мг/ 2 , вводимого каждые около 7 дней, в около день -7 и день -1. После предварительного кондиционирования в течение периода времени от около 1 дня до около 4 дней пациенту вводили клеточную иммунотерапию в диапазоне от около 1×10^5 клеток/кг массы тела до около 1×10^7 клеток/кг массы тела. Предпочтительной клеточной терапией является продукт NK-клеток, продукт TCR-клеток, продукт TAC-клеток или продукт CarT-клеток. Минимальное остаточное заболевание (MRD) уменьшалось, частота полной ремиссии увеличивалась, частота частичной ремиссии увеличивалась, безрецидивная выживаемость увеличивалась, и общее время выживания увеличивалось. Пациенты, получавшие NTLA, имели такой же или лучший противоопухолевый эффект, улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенную прогрессию заболевания, увеличенную продолжительность реакции, улучшенную общую выживаемость или уменьшенную минимальную остаточную болезнь по сравнению с пациентами, которые предварительно обработаны облучением или повторяющимися дозами цитотоксической химиотерапии.

Пример 11. Лечение пациентов с лейкозами или лимфомами или миеломами.

Пациент с множественной миеломой, острым лимфобластным лейкозом, хроническим лимфобластным лейкозом, острым миелогенным лейкозом или любым лейкозом, лимфомой или миеломой предварительно обрабатывали NTLA, таким как такролимус, который вводили в виде инъекций или пероральной дозы от около 0,1 мг/кг/сутки до около 10 мг/кг/сутки, но предпочтительно от 0,48 мг/кг до около 10 мг/кг в течение от около 1 до около 4 недель, или в виде циклоспорина, вводимого в дозе от около 15 до около 100 мг/кг/сутки в течение от около 7 до около 28 дней (дневная доза делится пополам и вводится каждые 12 ч) или в виде основания дексаметазона или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг однократной острой дозы от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии или общей дозы от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимый в течение от около 12 до около 72 ч до введения клеточной терапии (наиболее предпочтительно, чтобы однократная острая доза вводилась в интервале от около 36 до около 48 ч до введения клеточной иммунотерапии) или в виде ингибитора TNF, вводимого в течение от около 3 до около 4 недель или в качестве иммунотерапии класса ритуксимаба, вводимой в интервале от около 375 мг/м² до около 500 мг/м², вводимой каждый из 7 дней, в около день -7 и день -1. После предварительного кондиционирования в течение периода времени от около 1 дня до около 4 дней пациенту вводили клеточную иммунотерапию в интервале от около 1×10^5 клеток/кг массы тела до около 1×10^7 клеток/кг массы тела. Предпочтительной клеточной терапией является продукт NK-клеток, продукт TCR-клеток, продукт TAC-клеток или продукт CarT-клеток. Минимальное остаточное заболевание (MRD) уменьшалось, частота полной ремиссии увеличивалась, частота частичной ремиссии увеличивалась, безрецидивная выживаемость увеличивалась, и общее время выживания увеличивалось. Пациенты, получавшие NTLA, имели такой же или лучший противоопухолевый эффект, улучшенную выживаемость без прогрессирования заболевания, уменьшенную прогрессию заболевания, увеличенную продолжительность реакции, улучшенную общую выживаемость или уменьшенную минимальную остаточную болезнь по сравнению с пациентами, которые предварительно были обработаны облучением или повторяющимися дозами цитотоксической химиотерапии. Пример 12. Лечение пациентов с аутоиммунными заболеваниями Пациента с аутоиммунным заболеванием, таким как, без ограничения указанным: SLE, псориаз, ревматоидный артрит, спориатический артрит, диабет I типа, рассеянный склероз, синдром Шегрена, склеродермия, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, глютеновая болезнь Аддисонова болезнь, тяжёлая миастения, аутоиммунный гепатит, антифосфолипидный синдром, желчный холангит, обрабатывали NTLA-иммуносупрессантом, с дозами NTLA дексаметазона или антагонистом CD26. Дозы NTLA дексаметазона (в виде основания) варьировали от около 3 мг/кг до около 12 мг/кг, причем предпочтительными были дозы от около 9 мг/кг до около 12 мг/кг.

Количество В-лимфоцитов снижается более чем на 90% при дозе дексаметазона NTLA, и, поскольку В-клетки памяти составляют около 50% В-клеточного компартмента у людей старше 20 лет, популяции В-клеток памяти также уменьшаются более чем на 90%. Атакующие аутоиммунные В-клетки пациента, подвергаются апоптозу, и у пациента прекращаются активные аутоиммунные атаки. Физические симптомы пациента улучшаются или устраняются. Ремиссия от аутоиммунного заболевания длится неопределенно долго у большинства пациентов, однако, если пациент рецидивирует затем повторную дозу иммуносупрессанта NTLA, с дозами NTLA дексаметазона или антагониста CD26. Повторные обработки могут происходить так часто, как один раз в месяц, если это необходимо, но предпочтительно не более одного раза в год и наиболее предпочтительно не чаще одного раза в 5 лет.

Пример 13. Лечение остаточного HIV.

Пациент с остаточным HIV лечили NTLA иммуносупрессантом, NTLA дексаметазоном или антагонистом CD26. Дозы NTLA дексаметазона (в виде основания) варьируются от около 3 мг/кг до около 12 мг/кг, причем предпочтительными являются дозы от около 9 мг/кг до около 12 мг/кг. Обработка устраняет ниши в селезенке, в которых скрывается HIV, и отправляет инфицированные Т-клетки в кровоток, где они могут быть убиты стандартными методами лечения HIV, которые включают антиретровирусные препараты, включая, без ограничения указанным, ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы (NTRI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеаз (PI), ингибиторы слияния и проникновения, фармакокинетические средства и ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI).

Пример 14. Лечение лимфом герминативного центра, например, лимфомы Беркитта.

Пациент с лимфомой герминативного центра, такой как, без ограничения указанным, лимфома Беркитта или диффузная крупная В-клеточная лимфома (DLBCL) обрабатывается NTLA-иммуносупрессантом, NTLA дексаметазоном или антагонистом CD26. Дозы NTLA дексаметазона (в виде основания) варьируют от около 3 мг/кг до около 12 мг/кг, причем предпочтительными являются дозы от около 9 мг/кг до около 12 мг/кг. Лечение устраняет ниши в селезенке, в которых связывают лимфомы герминативного центра, и отправляет клетки в кровоток, где они могут быть удалены более полно или с более низкими дозами стандартной химиотерапии, такой как R-CHOP, или антитела к CD20, такие как Ритуксан, Бексар или Зевалин, или антитела к CD22 или CD70, такие как лимфоцид или форсетузумаб мафодотин, или ингибиторы Bcl-2, такие как облимерсен натрия, ABT-737 (пероральная форма навиток-

лакса, ABT-263) или фенретинида, или ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб или таматиниб, либо ингибиторы протеасом, такие как БОРТЕЗОМИБ (Велкад), или СОМРАDME, CODOX-M/IVAC. Частота рецидивов снижается, а показатели безрецидивной выживаемости повышаются.

Пример 15. Преобразование дозы дексаметазона в эквивалентную дозу другого глюкокортикоида.

Чтобы рассчитать эквивалентную дозировку для другого глюкокортикоида, дозу дексаметазона вводили в общедоступный калькулятор преобразования глюкокортикоидов, предпочтительно http://www.medcalc.com. Затем общая доза определяется на основе периода полувыведения глюкокортикоида. Например, дексаметазон от 3 до 12 мг/кг превращается в преднизон от 19 до 75 мг/кг. Поскольку биологический период полувыведения преднизона составляет около 20 ч, тогда как биологический период полувыведения дексаметазона составляет от 36 до 54 ч. Следовательно, преднизон будет дозироваться от 19 до 75 мг/кг каждые 24 ч для эквивалентной биологической дозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Способ усиления адоптивной клеточной терапии (ACT) у пациента-человека, включающий введение пациенту дексаметазона в дозе по меньшей мере 3 мг/кг или другого глюкокортикоида в эквивалентной дозе, где способ не включает введение химиотерапевтического агента в течение 1 дня или более.
 - 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный способ включает введение пациенту:

дексаметазона в дозе от около 3 мг/кг до около 26 мг/кг, вводимой в один или несколько моментов времени от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии;

гидрокортизона в дозе от около 75 мг/кг до около 300 мг/кг, вводимой каждые около 12 ч от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии;

кортизона в дозе от около 93 мг/кг до около 375 мг/кг, вводимой каждые около 12 ч от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии;

преднизолона в дозе от около 19 мг/кг до около 75 мг/кг, вводимой каждые около 24 ч от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии:

метилпреднизолона в дозе от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг, вводимой каждые около 24 ч от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии;

триамцинолона в дозе от около 15 мг/кг до около 60 мг/кг, вводимой каждые около 24 ч от около 12 до около 60 ч до введения клеточной иммунотерапии;

параметазона в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 7,5 до около 30 мг/кг, вводимых от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии; или

бетаметазона в виде однократной острой дозы или кумулятивных доз от около 2,5 до около 10 мг/кг, вводимых от около 12 до около 72 ч до введения клеточной иммунотерапии.

- 3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что АСТ включает либо клетку, используемую для стимулирования иммунной системы при лечении заболевания у указанного пациента, либо клетку, полученную из иммунной линии, которая непосредственно лечит указанное заболевание.
- 4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что глюкокортикоид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, основания дексаметазона, преднизона и метилпреднизона.
 - 5. Способ по п.4, отличающийся тем, что глюкокортикоид представляет собой дексаметазон.
- 6. Способ по п.5, отличающийся тем, что дексаметазон вводят в дозе по меньшей мере 3 мг/кг, по меньшей мере 4 мг/кг, по меньшей мере 5 мг/кг, по меньшей мере 6 мг/кг, по меньшей мере 7 мг/кг, по меньшей мере 8 мг/кг, по меньшей мере 9 мг/кг, по меньшей мере 10 мг/кг, по меньшей мере 11 мг/кг или по меньшей мере 12 мг/кг.
 - 7. Способ по п.6, отличающийся тем, что дексаметазон вводят в дозе вплоть до 26 мг/кг.
 - 8. Способ по п.7, отличающийся тем, что дексаметазон вводят в дозе от 9 до 12 мг/кг.
- 9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что усиленная АСТ включает стимулирование уничтожения рака, пониженные количества клеток, вызывающих аутоиммунные заболевания, или пониженную нагрузку инфекционным агентом у пациента с раковым, аутоиммунным или инфекционным заболеванием, соответственно.
 - 10. Способ по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что глюкокортикоид вводят до начала АСТ.
- 11. Способ по п.10, отличающийся тем, что глюкокортикоид вводят по меньшей мере за 12 ч до начала АСТ.
- 12. Способ по п.11, отличающийся тем, что глюкокортикоид вводят в один или несколько моментов времени от 72 до 12 ч до начала АСТ.
- 13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что АСТ является адоптивной Т-клеточной терапией.
- 14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что пациенту не вводят лучевую терапию и химиотерапевтические агенты.
- 15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что пациент является онкологическим больным, и АСТ включает введение противоопухолевых Т-клеток и/или противоопухолевых NK-клеток.
 - 16. Способ проведения адоптивной клеточной терапии (АСТ) у пациента-человека, нуждающегося

в этом, причем указанный способ включает выполнение способа усиления АСТ у пациента по любому из пп.1-15; и затем выполнение АСТ путем введения адоптивной клеточной терапии пациенту.

- 17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что улучшается связывание и накопление клеток адоптивной клеточной терапии в участках связывания во вторичных лимфоидных органах.
- 18. Способ улучшения связывания и накопления адоптивной клеточной терапии (АСТ) в участках связывания во вторичных лимфоидных органах, включающий:

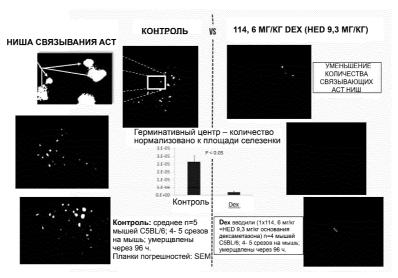
выявление пациента-человека, страдающего от рака;

введение указанному пациенту адоптивной клеточной терапии (ACT), включающей либо клетку, используемую для усиления иммунной системы при лечении указанного рака, либо клетку, полученную из иммунной линии, которая непосредственно лечит указанный рак;

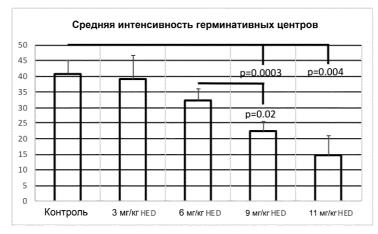
введение дексаметазона в дозе по меньшей мере 3 мг/кг или другого глюкокортикоида в эквивалентной дозе, который лимфодеплетирует и удаляет участки связывания во вторичных лимфоидных органах, в которых указанная клеточная иммунотерапия связывается и накапливается;

где введение дексаметазона или другого глюкокортикоида происходит до введения указанной АСТ, таким образом обеспечивая улучшение связывания и накопления указанной АСТ в участках связывания во вторичных лимфоидных органах.

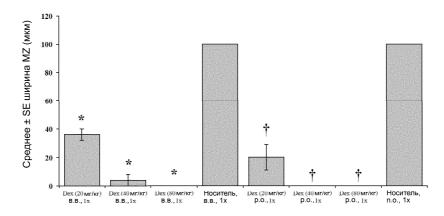
19. Способ усиления адоптивной клеточной терапии (АСТ) у пациента-человека с раковым, ауто-иммунным или инфекционным заболеванием, включающий введение пациенту дексаметазона в дозе по меньшей мере 3 мг/кг или другого глюкокортикоида в эквивалентной дозе до введения адоптивной клеточной терапии пациенту, где глюкокортикоид приводит к тому, что клетки указанной АСТ сохраняются в участке инъекции или в кровотоке и усиливают долгосрочное приживление клеток АСТ для усиления уничтожения раковых, опухолевых клеток, клеток, вызывающих аутоиммунные расстройства, или инфекционного агента у пациента.



Фиг. 1



Фиг. 2



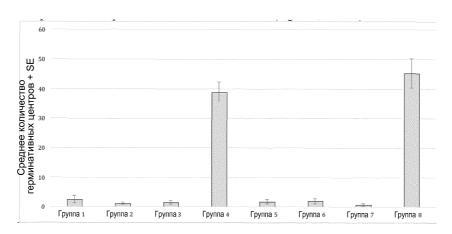
n=5/группу

 $*p < 0.05\,$ ANOVA (апостериорный критерий Даннетта) vc носитель, в.в.

 $\dot{\dagger}p$ $< 0.05\,$ ANOVA (апостериорный критерий Даннетта) vc носитель, п.о.

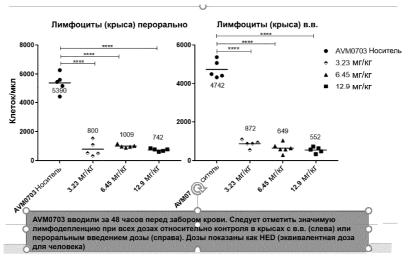
 $\ddagger p \le 0.05$ критерий Стьюдента относительно Носитель, в.в.

Фиг. 3

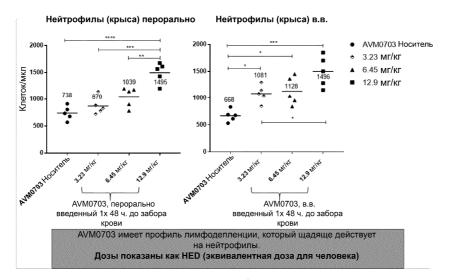


Группы 1-4 в.в.: 1 = 20 мг/кг, 2 = 40 мг/кг, 3 = 80 мг/кг, 4 = плацебо Группы 5-9 п.о.: 1 = 20 мг/кг, 2 = 40 мг/кг, 3 = 80 мг/кг, 4 = плацебо

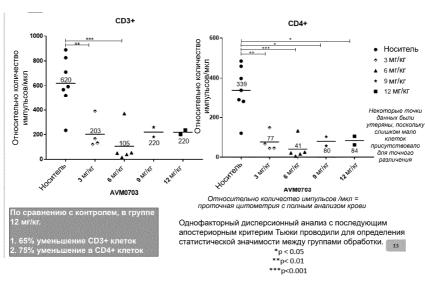
Фиг. 4



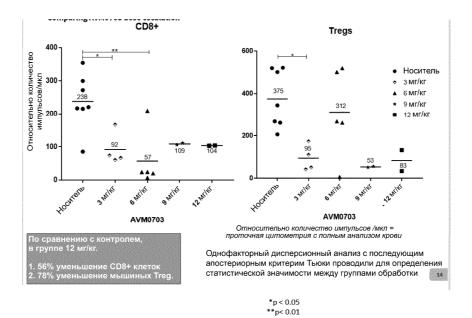
Фиг. 5



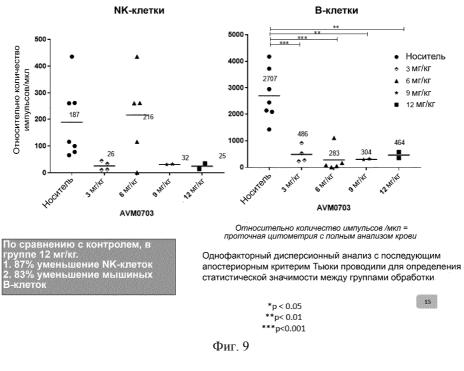
Фиг. 6

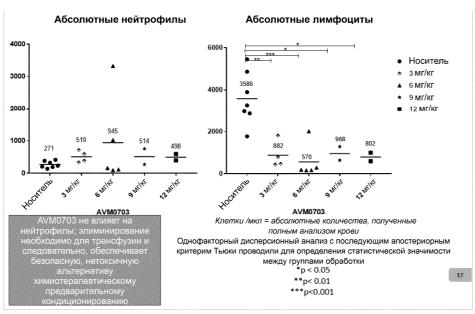


Фиг. 7

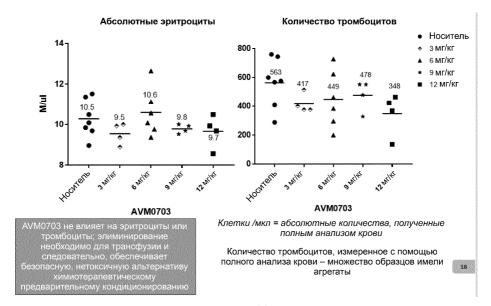


Фиг. 8

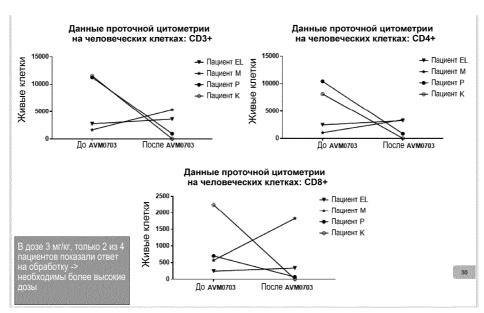




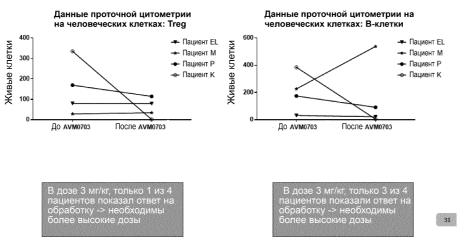
Фиг. 10



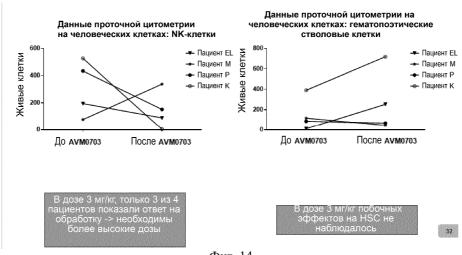
Фиг. 11



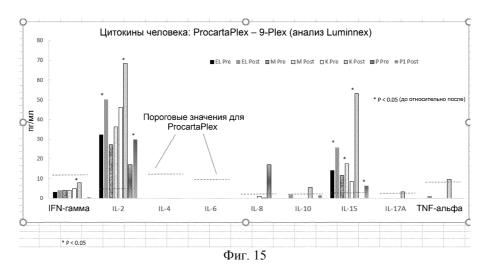
Фиг. 12



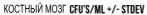
Фиг. 13

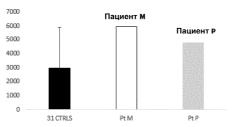


Фиг. 14

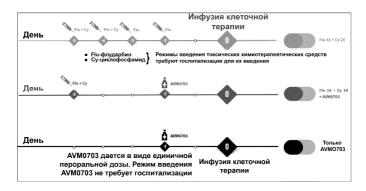


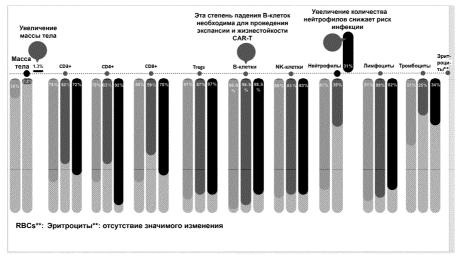
3 мкг/кг пероральной дозы основания дексаметазона увеличивает CFU-F костного мозга на мл через 48 часов по сравнению с 31 историческими контролями, аспирированными с помощью схожей иглы Marrow Cellutions, что и для пациентов М и Р



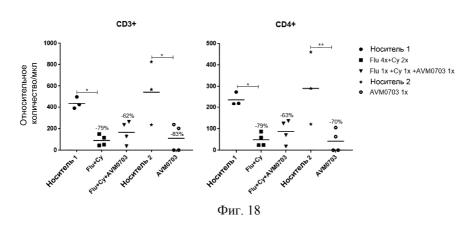


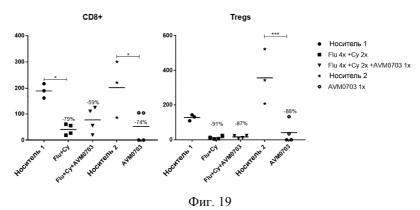
Фиг. 16

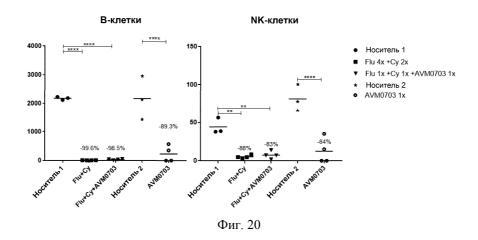


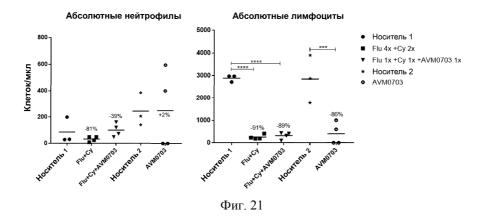


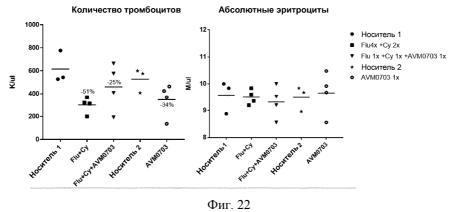
Фиг. 17

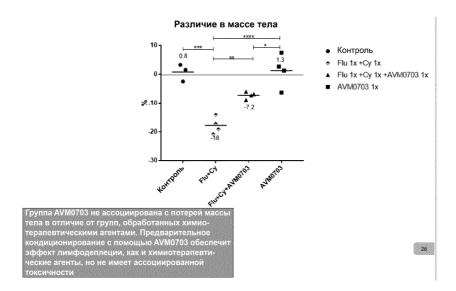












Фиг. 23