

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390584 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.04(22) Дата подачи заявки
2021.09.10(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

(31) 63/077,233

(32) 2020.09.11

(33) US

(86) PCT/EP2021/075012

(87) WO 2022/053652 2022.03.17

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)(72) Изобретатель:
Пирсолл Уильям, Хагнер Патрик, Чиу
Хсилинг, Зияд Сафия Н., Тхакурта
Анджан Гуха, Опп Марк (US)(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающим введение (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида, помалидомида или CC-92480. Изобретение также относится к способам лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающим введение (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида, помалидомида или CC-92480.

A1

202390584

202390584

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/077233, поданной 11 сентября 2020 года, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

5 **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

[0002] Настоящая заявка включает посредством ссылки во всей своей полноте машиночитаемую форму (CRF) перечня последовательностей в текстовом формате ASCII. Текстовый файл перечня последовательностей под названием “14247-554-228_SeqListing_ST25” был создан 10 сентября 2021 года и имеет размер 136925 байт.

10 **1. ВВЕДЕНИЕ**

[0003] Настоящая заявка относится к способам лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающим введение (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480. Настоящая заявка также относится к способам лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающим введение (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480.

2. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Рак продолжает оставаться значительной проблемой для здоровья, несмотря на 25 существенные исследовательские усилия и научные достижения, о которых сообщается в литературе относительно лечения этого заболевания. Некоторые из наиболее часто диагностируемых видов рака включают рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легкого. Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой рака у мужчин. Рак молочной железы остается основной причиной смертности среди 30 женщин. Существующие в настоящее время варианты лечения этих видов рака не являются эффективными для всех пациентов и/или могут характеризоваться существенными побочными эффектами. Другие типы рака также с трудом поддаются лечению с использованием существующих терапевтических возможностей.

[0005] Применение средств иммунотерапии рака является необходимым ввиду того, что они являются высокоспецифичными и могут способствовать разрушению раковых клеток, используя собственную иммунную систему пациента. Слитые белки, такие как привлекающие Т-клетки биспецифические активаторы, представляют собой описанные в литературе средства иммунотерапии рака, которые связываются с опухолевыми клетками и Т-клетками с обеспечением разрушения опухолевых клеток.

[0006] Естественные киллерные (NK) клетки являются компонентом врожденной иммунной системы и составляют примерно 15% от циркулирующих лимфоцитов. NK-клетки инфильтрируют фактически все ткани, и изначально их характеризовали по своей способности эффективно уничтожать опухолевые клетки без необходимости в предварительной сенсibilизации. Активированные NK-клетки уничтожают клетки-мишени средствами, сходными с таковыми цитотоксических Т-клеток, т. е. с помощью цитолитических гранул, которые содержат перфорин и гранзимы, а также с помощью сигнальных путей активации рецепторов клеточной гибели. Активированные NK-клетки также секретируют воспалительные цитокины, такие как IFN- γ и хемокины, которые способствуют рекрутированию других лейкоцитов в ткань-мишень.

[0007] NK-клетки реагируют на сигналы посредством ряда различных активирующих и подавляющих рецепторов на своей поверхности. Например, если NK-клетки сталкиваются со здоровыми аутологичными клетками, их активность подавляется посредством активации иммуноглобулин-подобных рецепторов киллерных клеток (KIR). В качестве альтернативы, если NK-клетки сталкиваются с чужеродными клетками или раковыми клетками, они активируются посредством своих активирующих рецепторов (например, NKG2D, NCR, DNAM1). NK-клетки также активируются константной областью некоторых иммуноглобулинов посредством рецепторов CD16 на их поверхности. Общая чувствительность NK-клеток к активации зависит от суммы стимулирующих и подавляющих сигналов.

[0008] BCMA представляет собой трансмембранный белок, принадлежащий к надсемейству TNF-рецепторов. Он специфично связывается с представителем 13b (также известным как TNFSF13B/TALL-1/BAFF) надсемейства факторов некроза опухоли (лигандом), что приводит к активации NF- κ B и MAPK8/JNK. Его экспрессия ограничена В-клеточной линией дифференцировки, и было показано, что она важна для развития В-клеток и аутоиммунного ответа. BCMA также связывается с различными представителями семейства TRAF и, таким образом, может передавать сигналы для обеспечения выживания

и пролиферации клеток. ВСМА играет роль в развитии ряда различных видов рака, таких как множественная миелома, лимфома и лейкоз.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В данном документе предусмотрены способы лечения, контроля и/или предупреждения рака.

[0010] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и

(b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122) или леналидомида.

[0011] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и

(b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида или помалидомида, и при этом способ не включает введения IL-2.

[0012] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и

(b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122) или леналидомида.

[0013] В еще одном аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в

таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке,

5 пораженной указанным раком; и

(b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида или помалидомида, и при этом способ не включает введения IL-2.

[0014] В еще одном аспекте аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту,

10 нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) СС-92480.

15 **[0015]** В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает

20 NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) СС-92480.

[0016] В определенных вариантах осуществления способ не включает введения IL-2.

[0017] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на NK-клетке, связывает NKG2D.

25 **[0018]** В определенных вариантах осуществления указанный белок и указанные ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид, помалидомид или СС-92480 активируют NK-клетки в большей степени, чем любой из указанного белка или указанных ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 отдельно.

30 **[0019]** В определенных вариантах осуществления указанный антиген на указанной раковой клетке представляет собой ВСМА.

[0020] В определенных вариантах осуществления указанный белок дополнительно содержит Fc-домен антитела, способный связывать CD16, часть Fc-домена антитела, способную связывать CD16, или антигенсвязывающий участок, который связывает CD16.

[0021] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, предусматривает одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления указанный scFv, который связывается с NKG2D, связан с указанным Fc-доменом антитела, способным связывать CD16, указанной частью Fc-домена антитела, способной связывать CD16, или указанным антигенсвязывающим участком, который связывает CD16.

[0022] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, предусматривает Fab, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления указанный Fab, который связывается с NKG2D, связан с указанным Fc-доменом антитела, способным связывать CD16, указанной частью Fc-домена антитела, способной связывать CD16, или указанным антигенсвязывающим участком, который связывает CD16.

[0023] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит
(а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область 1 (CDR1), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, определяющую комплементарность область 2 (CDR2), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), которая содержала аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:191; и

[0024] (b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101.

[0025] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96 и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:191; и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100 и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101.

[0026] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[0027] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

[0028] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150 и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154 и аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

[0029] В определенных вариантах осуществления указанный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

[0030] В определенных вариантах осуществления указанный белок дополнительно содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает указанный антиген на клетке, пораженной указанным раком. В определенных вариантах осуществления указанный дополнительный антигенсвязывающий участок связывает BCMA.

[0031] В определенных вариантах осуществления указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

[0032] В определенных вариантах осуществления указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

[0033] В определенных вариантах осуществления указанный белок содержит Fc-домен антитела.

[0034] В определенных вариантах осуществления указанный Fc-домен антитела содержит домены человеческого антитела изотипа IgG1, представленные шарнирным доменом и CH2.

[0035] В определенных вариантах осуществления указанный Fc-домен содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1.

[0036] В определенных вариантах осуществления указанный белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:161.

[0037] В определенных вариантах осуществления указанный белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 95% или на по меньшей мере 99% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162. В определенных вариантах осуществления указанный белок содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162. В определенных вариантах осуществления указанный белок дополнительно содержит (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165. В определенных вариантах осуществления указанный белок дополнительно содержит (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165.

[0038] В определенных вариантах осуществления указанные полипептиды связаны, как представлено на фигуре 15.

[0039] В определенных вариантах осуществления указанный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

[0040] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

- 5 (a) белка, который содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, и
- (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида или помалидомида,
- 10 где полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под
- 15 SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

[0041] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ лечения, контроля

20 и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации

- (a) белка, который содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную
- 25 последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, и
- (b) CC-92480,
- где полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID
- 30 NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с

полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

[0042] В определенных вариантах осуществления указанный рак представляет собой лейкоз, миелому, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина (HL) и макроглобулинемию Вальденстрема.

[0043] В определенных вариантах осуществления указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), множественную миелому (MM), классическую лимфому Ходжкина (cHL), нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием, фолликулярную лимфому (FL), лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL), первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому, лимфоматоидный гранулематоз, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL), интраваскулярную В-крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, лимфому Беркитта, лимфобластную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, виды В-клеточной лимфомы, глиобластому, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому или плазмобластную лимфому.

[0044] В определенных вариантах осуществления указанный рак является рецидивирующим или рефрактерным. В определенных вариантах осуществления указанный рак является впервые диагностированным. В определенных вариантах осуществления у указанного субъекта имела место неэффективность по меньшей мере одной предшествующей терапии.

[0045] В определенных вариантах осуществления указанный субъект характеризуется возрастом менее чем 18 лет. В определенных вариантах осуществления указанный субъекту характеризуется возрастом 18 лет или больше.

[0046] В определенных вариантах осуществления комбинация (a) указанного белка и (b) указанных ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида или помалидомида представлена в терапевтически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления указанный белок представлен в терапевтически эффективном

количестве. В определенных вариантах осуществления указанные ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид или помалидомид представлены в терапевтически эффективном количестве.

[0047] В определенных вариантах осуществления указанный способ включает

- 5 введение ибердомида (СС-220). В определенных вариантах осуществления указанный ибердомид вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день.

[0048] В определенных вариантах осуществления указанный способ включает

введение авадомида (СС-122). В определенных вариантах осуществления указанный авадомид вводят в количестве от приблизительно 2 мг до приблизительно 50 мг в день.

- 10 **[0049]** В определенных вариантах осуществления указанный способ включает

введение леналидомида. В определенных вариантах осуществления указанный леналидомид вводят в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 25 мг в день.

[0050] В определенных вариантах осуществления указанный способ включает

- 15 введение помалидомида. В определенных вариантах осуществления указанный помалидомид вводят в количестве от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 мг в день.

[0051] В определенных вариантах осуществления указанный способ включает

введение СС-92480. В определенных вариантах осуществления указанный СС-92480 вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день.

- 20 **[0052]** В определенных вариантах осуществления указанные ибердомид, авадомид,

леналидомид, помалидомид или СС-92480 вводят в дни 1-5 в рамках 7-дневного цикла или в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла.

[0053] В определенных вариантах осуществления указанный способ дополнительно

- 25 включает введение третьего средства, которое представляет собой дексаметазон, ибердомид, авадомид, леналидомид, помалидомид или СС-92480 или содержит их.

3.1 Определения

[0054] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин

“осуществление лечения” означает полное или частичное снижение выраженности нарушения, заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов,

- 30 ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или

остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или снижение выраженности или устранение самой(-их) причины(причин) нарушения, заболевания или состояния.

[0055] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “предупреждение” означает способ задержки и/или предотвращения начала развития, рецидива или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; исключение возможности возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния или снижение у субъекта риска возникновения нарушения, заболевания или состояния.

[0056] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “контроль” охватывает предупреждение рецидива конкретного заболевания или нарушения у пациента, который страдал от него, увеличение периода времени, в течение которого пациент, страдавший этим заболеванием или нарушением, находится в ремиссии, снижение показателей смертности пациентов и/или сохранение снижения степени тяжести или недопущение возникновения симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, контроль которого осуществляется.

[0057] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “эффективное количество”, используемый по отношению ко средству (например, белку, описанному в данном документе), означает количество, которое обеспечивает лечение, предупреждение или контроль нарушения, заболевания или состояния или их симптомом или способно обеспечивать осуществление лечения, предупреждения или контроля нарушения, заболевания или состояния или их симптомов.

[0058] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “субъект” или “пациент” включает организм, включая без ограничения животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. В одном варианте осуществления субъект или пациент является млекопитающим. В определенных вариантах осуществления субъект или пациент является приматом, отличным от человека. В другом варианте осуществления субъект или пациент является человеком.

[0059] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “рецидив” относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое в некоторый момент времени продемонстрировало ответ на лечение (например, был достигнут полный ответ), а затем подверглось прогрессированию. Лечение может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее подвергалось лечению с использованием одной или нескольких линий терапии. В другом варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее

подвергалось лечению с использованием одной, двух, трех, четырех или более линий терапии.

[0060] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “рефрактерный” относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не

5 продемонстрировало ответ или продемонстрировало неудовлетворительный ответ на предшествующее лечение; причем такое предшествующее лечение может включать одну или несколько линий терапии. В одном варианте осуществления рефрактерное нарушение, заболевание или состояние ранее подвергалось лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, 10 заболевание или состояние ранее подвергалось лечению с использованием двух или более линий терапии и характеризовалось менее чем полным ответом (CR) на самую последнюю схему лечения, предусматривающую системную терапию.

[0061] В одном варианте осуществления “рецидивирующий или рефрактерный” рак может относиться к раку, который ранее подвергался лечению с использованием одной 15 или нескольких линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рак, который ранее подвергался лечению с использованием одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующий или рефрактерный рак представляет собой рак, который ранее подвергался лечению с использованием двух или более линий терапии.

20 **[0062]** Комбинированная терапия или “в комбинации с” относятся к применению более чем одного терапевтического средства для лечения конкретного заболевания, нарушения или состояния, например, комбинации белка, описанного в данном документе, с одним или несколькими из леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или СС-92480 для лечения конкретного заболевания, нарушения или состояния. “В 25 комбинации с” или “комбинированная терапия” не подразумевают, что терапевтические средства должны вводиться в одно и то же время и/или составляться для совместной доставки, хотя эти способы доставки входят в объем настоящего изобретения.

Терапевтическое средство можно вводить параллельно с одним или несколькими другими дополнительными средствами, до их введения (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 30 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) или после их введения (например, по прошествии 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 часа, 2 часов, 4 часов, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16

недель). Терапевтические средства при комбинированной терапии также могут вводиться по графику чередующегося введения доз с периодом, не предусматривающим осуществление введения, или без него (например, в определенные дни графика терапевтическое средство не вводится). Введение терапевтического средства “в комбинации с” другим терапевтическим средством включает без ограничения последовательное введение и совместное введение двух средств. Как правило, каждое терапевтическое средство вводится в дозе и/или по временному графику, определенным для этого конкретного средства.

[0063] Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, кислой или основной) соединения, которая при введении субъекту способна обеспечить образование соединения или его активного метаболита или остатка.

[0064] Как известно специалистам в данной области техники, “соли” соединения могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований.

Иллюстративные кислоты включают без ограничения хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфовую, винную, уксусную, лимонную, метансульфовую, этансульфовую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфовую, бензолсульфовую кислоту и т. п. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться в получении солей, применимых в качестве промежуточных соединений при получении соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

Соединения, являющиеся по своей природе кислотными, способны образовывать соли с различными фармацевтически приемлемыми основаниями. Основания, которые могут использоваться для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания таких кислотных соединений, представляют собой те, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые катионы, такие как без ограничения соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, и в частности кальциевые, магниевые, натриевые или калиевые соли. Подходящие органические основания включают без исключения N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумаин (N-метилглуксамин), лизин и прокаин.

[0065] Как используется в данном документе и если не указано иное, термин “приблизительно” или “примерно” означает приемлемую ошибку для конкретного значения, как определено специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как измеряется или определяется значение. В определенных вариантах осуществления термин “приблизительно” или “примерно” означает в пределах 1 или 2 стандартных отклонений. В определенных вариантах осуществления термин “приблизительно” или “примерно” означает в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% заданного значения или диапазона.

[0066] Используемый в данном документе термин “фармацевтическая композиция” относится к комбинации активного средства с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

[0067] Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемый носитель” относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, таких как забуференный фосфатом физиологический раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии по типу масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих средств. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ см., например, в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

3.2 Конечные точки клинических испытаний, связанных с раком

[0068] “Общая выживаемость” (OS) определяется как время от введения первой дозы до смерти по любой причине и измеряется в популяции с назначенным лечением. Общая выживаемость может оцениваться в рандомизированных контролируемых исследованиях. Демонстрация статистически значимого улучшения в отношении общей выживаемости может считаться клинически значимой, если профиль токсичности является приемлемым, и часто поддерживает одобрение нового лекарственного средства.

[0069] Несколько конечных точек основаны на результатах оценки рака. Эти конечные точки включают выживаемость без признаков заболевания (DFS), частоту объективных ответов, время до прогрессирования (TTP), выживаемость без прогрессирования (PFS), бессобытийную выживаемость (EFS), продолжительность ответа (DOR) и время до констатации неэффективности лечения (TTF). Сбор и анализ данных по этим конечным точкам, зависящих от времени, основаны на косвенных оценках, расчетах и результатах оценивания.

[0070] Как правило, “выживаемость без признаков заболевания” (DFS) определяется как время от рандомизации до рецидива рака или смерти по любой причине. Хотя общая выживаемость является общепринятой конечной точкой для большинства адъювантных условий, DFS может быть важной конечной точкой в ситуациях, когда выживаемость может быть продлена, что делает конечную точку, представленную выживаемостью, 5 непрактичной. DFS может являться суррогатным показателем клинической пользы, или она может предоставлять прямое доказательство клинической пользы. Это определение основано на величине эффекта, его соотношении риск-польза и условиях, которыми характеризуется заболевание. Определение DFS может быть сложным, особенно если случаи смерти отмечаются без предварительного документально подтвержденного 10 прогрессирования рака. Такие события могут оцениваться либо как рецидивы заболевания, либо как цензурированные события. Хотя все способы статистического анализа смертей имеют некоторые ограничения, рассмотрение всех смертей (смертей по всем причинам) как рецидивов может свести к минимуму систематическую ошибку. При использовании этого определения DFS может быть переоценена, особенно у пациентов, 15 которые умирают после длительного периода без наблюдения. Систематическая ошибка может быть внесена, если частота визитов долгосрочного последующего наблюдения неодинакова между исследуемыми группами или если случаи выбывания из исследования ввиду токсичности не происходят случайным образом.

[0071] “Частота объективных ответов” определяется как сумма значений процента 20 пациентов, у которых произошло достижение полных и частичных ответов.

Продолжительность ответа обычно измеряется от времени первоначального ответа до документально подтвержденного прогрессирования рака. Как правило, FDA определяет частоту объективных ответов как сумму частичных ответов и полных ответов. При таком 25 определении частота объективных ответов является прямым количественным показателем противоопухолевой активности лекарственного средства, который можно оценивать в исследовании с одной группой. Стандартизированные критерии, при их наличии, следует применять для установления ответа. Подходящими считается ряд различных критериев ответа (например, критерии RECIST) (Therasse et al., J Natl Cancer Inst, 92:205-16 (2000)). 30 Значимость частоты объективных ответов оценивается по их величине и продолжительности, а также проценту полных ответов (отсутствие поддающихся обнаружению признаков рака).

[0072] “Продолжительность ответа” (DOR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания.

[0073] “Время до прогрессирования” (TTP) и “выживаемость без прогрессирования” (PFS) служили в качестве первичных конечных точек для одобрения лекарственного средства. TTP определяется как время от рандомизации до появления объективных признаков прогрессирования рака; при этом TTP не включает случаи смерти. PFS определяется как время от рандомизации до появления объективных признаков прогрессирования рака или смерти. По сравнению с TTP PFS является предпочтительной нормативной конечной точкой. PFS включает случаи смерти и, таким образом, может лучше коррелировать с общей выживаемостью. PFS предполагает, что смерти пациентов случайным образом связаны с прогрессированием рака. Однако в ситуациях, когда большинство случаев смертей не связаны с раком, TTP может являться приемлемой конечной точкой.

[0074] При использовании в качестве конечной точки для поддержки процедуры одобрения лекарственного средства PFS может отражать раковый рост и ее можно оценивать до определения преимущества в отношении выживаемости. Ее определение не искажается последующей терапией. При заданном размере выборки величина эффекта в отношении PFS может быть более высокой, чем величина эффекта в отношении общей выживаемости. Однако формальная валидация PFS в качестве суррогатного показателя выживаемости для множества различных злокачественных новообразований может быть затруднена. Иногда данные являются недостаточными для обеспечения надежной оценки корреляции между эффектами в отношении выживаемости и PFS. Испытания в отношении рака часто бывают небольшими, а доказанные преимущества существующих лекарственных средств в отношении выживания, как правило, не являются значительными. Роль PFS в качестве конечной точки для поддержки одобрения при лицензировании различается в различных условиях, которыми характеризуется рак. Представляет ли улучшение PFS непосредственную клиническую пользу или суррогатный показатель клинической пользы, зависит от величины эффекта и соотношения риск-польза нового лечения по сравнению с доступными видами терапии.

[0075] “Бессобытийная выживаемость” (EFS) представляет собой время от включения в исследование до любого события, связанного с неэффективностью лечения, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине, или смерть.

[0076] “Время до констатации неэффективности лечения” (TTF) определяется как составная конечная точка, измеряющая время от рандомизации до прекращения лечения по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность, обусловленную лечением, и смерть. TTF не рекомендуется в качестве регуляторной конечной точки для

одобрения лекарственного средства. TTF в недостаточной степени обеспечивает отличие эффективности от этих дополнительных переменных. Регуляторная конечная точка должна обеспечивать четкое отличие эффективности лекарственного средства от токсичности, выбывания из участия в исследовании по решению пациента или лечащего
5 врача или наличия у пациента непереносимости.

[0077] В определенных вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, являются применимыми для достижения у пациента одной или нескольких из этих конечных точек клинических испытаний. В определенных вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, являются применимыми для улучшения у
10 пациента показателей одной или нескольких из этих конечных точек клинических испытаний.

3.3 Условные обозначения и аббревиатуры

Аббревиатура	Условное обозначение
ADCC	антителозависимая клеточная цитотоксичность
AE	неблагоприятное событие
AML	острый миелоидный лейкоз
BCMA	антиген созревания В-клеток
CDR	определяющая комплементарность область
cHL	классическая лимфома Ходжкина
ChIP-seq	секвенирование посредством иммунопреципитации хроматина
CLL/SLL	хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома
CML	хронический миелоидный лейкоз
CMML	хронический миеломоноцитарный лейкоз
CRR	частота полных ответов
DFS	выживаемость без признаков заболевания
DLBCL	диффузная В-крупноклеточная лимфома
DLT	дозолимитирующая токсичность
DOR	продолжительность ответа
EFS	бессобытийная выживаемость
Fab	антигенсвязывающий фрагмент антитела
Fc	кристаллизующийся фрагмент иммуноглобулина

FcγRIIIa(F)	аллель F рецептора Fc-гамма IIIa, также известный как CD16 (F)
FcγRIIIa(V)	аллель V рецептора Fc-гамма IIIa, также известный как CD16 (V)
HL	лимфома Ходжкина
IgG человека	иммуноглобулин G человека
IgG1	иммуноглобулин G1
ITT	с назначенным лечением
mAb	моноклональное антитело
MAD	максимальная введенная доза
MM	множественная миелома
MTD	максимальная переносимая доза
MZL	лимфома из клеток маргинальной зоны
NHL	неходжкинская лимфома
NK-клетки	естественные киллерные клетки
NKG2D	рецептор группы 2 естественных киллеров, представитель D
OS	общая выживаемость
PBMC	мононуклеарная клетка периферической крови
PFS	выживаемость без прогрессирования
scFv	одноцепочечный вариабельный фрагмент
sCR	строгий полный ответ
TriNKET	средство терапии, представленное триспецифическим активатором NK-клеток
TTF	время до констатации неэффективности лечения
TTP	время до прогрессирования
TTR	время до развития ответа
VGPR	частота очень хороших частичных ответов или ответов, их превосходящих

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0078] На фиг. 1A-1B проиллюстрированы иллюстративные триспецифические антитела (TriNKET), которые содержат антигенсвязывающий участок scFv, который связывает NKG2D, антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА,

5 дополнительный участок, связывающий опухолеассоциированный антиген, который

связывает ВСМА, и гетеродимеризованную константную область антитела, которая связывает CD16. Эти форматы антител обозначаются в данном документе как F4-TriNKET. На фиг. 1A проиллюстрировано, что два ВСМА-связывающих участка представлены в формате Fab. На фиг. 1B проиллюстрировано, что два ВСМА-связывающих участка, представлены в формате scFv.

[0079] На фиг. 2 проиллюстрировано иллюстративное TriNKET, которое содержит антигенсвязывающий участок scFv, который связывает NKG2D или ВСМА, антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА или NKG2D, и гетеродимеризованную константную область антитела, которая связывает CD16. Формат антитела обозначается в данном документе как F3-TriNKET.

[0080] На фиг. 3A-3B проиллюстрирована деградация Aiolos (фиг. 3A) и Ikaros (фиг. 3B) в первичных НК-клетках, опосредованная ибердомидом, авадомидом и леналидомидом. “Конц.” означает концентрацию.

[0081] На фиг. 4 проиллюстрирована усиленная пролиферация НК-клеток в образцах от пациентов с DLBCL, обусловленная авадомидом и леналидомидом дозозависимым образом. “Len” означает леналидомид.

[0082] На фиг. 5 проиллюстрирована значительная экспансия NKG2D+ НК-клеток среди PBMC пациента с DLBCL, обусловленное авадомидом и леналидомидом.

[0083] На фиг. 6A-6B проиллюстрирована усиленная цитотоксичность, опосредованная НК-клетками, и антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) в отношении клеточных линий CLL, которые обусловлены ибердомидом. Фиг. 6A: клетки MEC2; фиг. 6B: клетки WA-OSEL.

[0084] На фиг. 7A проиллюстрирована деградация Aiolos и Ikaros и коррелирующая с ней индукция генов, стимулируемых интерфероном, опосредованные авадомидом в клетках DLBCL. “Ava” означает авадомид.

[0085] На фиг. 7B проиллюстрирован анализ сигнальных путей для белков, индуцированных в клетках CLL, обработанных с помощью авадомида.

[0086] На фиг. 8 проиллюстрировано, что результаты ChIP-seq в отношении Aiolos и Ikaros показали связывание с промотором MICA.

[0087] На фиг. 9A-9B проиллюстрировано, что Aiolos и Ikaros непосредственно регулируют промоторы генов MHC классов I/II и генов, связанных с иммунологическим распознаванием, в клеточных линиях DLBCL.

[0088] На фиг. 10A проиллюстрирована увеличенная экспрессия HLA-DR и CD86 в клетках TMD8, обусловленная обработкой с помощью авадомида (CC-122).

[0089] На фиг. 10B проиллюстрированы сигналы ChIP-seq, соответствующие Aiolos и Ikaros, определенные для клеток DLBCL.

[0090] На фиг. 11A-11B проиллюстрировано, что предварительная обработка PBMC различными концентрациями CC-92480 усиливала ADCC, индуцированную белком 1. На графиках представлены данные относительно одного из двух разных здоровых доноров PBMC, которые предварительно обрабатывали CC-92480 в концентрации от 0 нМ до 10 нМ либо в течение 24 часов (фиг. 11A), либо в течение 48 часов (фиг. 11B). После предварительной обработки PBMC культивировали с клетками-мишенями H929 с 0,1 нМ белка 1 или без него в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии.

[0091] На фиг. 12A-12B проиллюстрировано, что предварительная обработка PBMC различными концентрациями CC-220 усиливала ADCC, индуцированную белком 1. На графиках представлены данные относительно одного из двух разных здоровых доноров PBMC, которые предварительно обрабатывали CC-220 в количестве от 0 нМ до 100 нМ либо в течение 24 (фиг. 12A), либо в течение 48 часов (фиг. 12B). После предварительной обработки PBMC культивировали с клетками-мишенями H929 с 0,1 нМ белка 1 или без него в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии.

[0092] На фиг. 13A-13B проиллюстрировано, что предварительная обработка PBMC с помощью CC-92480 или CC-220, представленных в одной концентрации, усиливала ADCC, индуцированную белком 1. PBMC предварительно обрабатывали с помощью 0,1 нМ CC-92480, или 1 нМ CC-220, или DMSO в качестве контроля либо в течение 24 часов (фиг. 13A), либо в течение 48 часов (фиг. 13B). После предварительной обработки PBMC культивировали с клетками-мишенями H929 и белком 1 в концентрации от 0 нМ до 10 нМ в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии.

[0093] На фиг. 14A-14B проиллюстрировано, что предварительная обработка как PBMC, так и клеток-мишеней H929 с помощью CC-92480 или CC-220 усиливала ADCC, индуцированную белком 1. Клетки PBMC и H929 отдельно предварительно обрабатывали варьирующимися дозами CC-92480 (фиг. 14A) или CC-220 (фиг. 14B) или DMSO в качестве контроля в течение 48 часов. После предварительной обработки PBMC и клетки-мишени H929 объединяли и совместно культивировали в течение ночи с белком 1 в диапазоне доз от 0 нМ до 10 нМ. Деплецию клеток H929 анализировали посредством проточной цитометрии.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0094] В данном документе предусмотрены виды комбинированного лечения рака, включающие введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii)

- 5 антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480. В данном документе также предусмотрены виды комбинированного лечения рака, включающие введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii)
- 10 антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480. В определенных вариантах осуществления способ не включает введения IL-2. Белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, описан в разделе 5.1. Белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, описан в
- 15 разделе 5.2. Ибердомид (СС-220) описан в разделе 5.3. Авадомид (СС-122) описан в разделе 5.4. Леналидомид описан в разделе 5.5. Помалидомид описан в разделе 5.6. СС-92480 описан в разделе 5.7. Способы осуществления видов комбинированного лечения описаны в разделе 5.8. Составы, которые могут применяться, описаны в разделе 5.9.
- 20 Анализ, которые могут применяться для демонстрации эффективности и/или характеристик видов комбинированного лечения, описаны в разделе 5.10, например, синергетические противоопухолевые эффекты.

5.1 Белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (NK) клетке

- 25 [0095] В данном документе описан белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (NK) клетке. В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на раковой клетке. Описанный в данном документе белок можно вводить в комбинации с
- 30 ибердомидом (СС-220), авадомидом (СС-122), леналидомидом, помалидомидом или СС-92480, как описано в разделах от 5.3 до 5.7 соответственно, в рамках способов осуществления видов комбинированного лечения, как описано в разделе 5.8.

[0096] В определенных вариантах осуществления антиген на NK-клетке представляет собой рецептор, экспрессируемый на NK-клетке. В определенных вариантах

осуществления рецептор представляет собой активирующий рецептор. Иллюстративные активирующие рецепторы включают без ограничения рецепторы группы 2D естественных киллерных клеток (NKG2D), вспомогательную молекулу-1 DNAX (DNAM-1), рецептор 2B4 семейства рецепторов SLAM, рецепторы естественной цитотоксичности (NCR, например, NKp30, NKp44 и NKp46), активирующие киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR), NKG2C-CD94 и CD16. В определенных вариантах осуществления антиген на NK-клетке представляет собой NKG2D. В определенных вариантах осуществления антиген на NK-клетке представляет собой активирующий рецептор, как подробно описан выше.

10 **[0097]** В определенных вариантах осуществления антиген специфически или преимущественно экспрессируется на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления антиген на NK-клетке также экспрессируется на иммунной клетке, которая не является NK-клеткой. В определенных вариантах осуществления антиген на NK-клетке также экспрессируется на Т-клетке. Например, антиген на NK-клетке представляет собой
15 NKG2D, который также экспрессируется на CD8⁺ Т-клетках, $\gamma\delta$ -Т-клетках и CD4⁺ Т-клетках.

[0098] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на раковой клетке. В определенных вариантах осуществления указанный антиген
20 представляет собой ВСМА.

[0099] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает второй антиген на естественной киллерной (NK) клетке. В определенных вариантах осуществления второй антиген на NK-клетке представляет собой рецептор,
25 экспрессируемый на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления рецептор представляет собой активирующий рецептор. Иллюстративные активирующие рецепторы включают без ограничения рецепторы группы 2D естественных киллерных клеток (NKG2D), вспомогательную молекулу-1 DNAX (DNAM-1), рецептор 2B4 семейства рецепторов SLAM, рецепторы естественной цитотоксичности (NCR, например, NKp30, NKp44 и NKp46), активирующие киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR), NKG2C-CD94 и CD16. В определенных вариантах осуществления
30 антигенсвязывающий участок, который связывает второй антиген на NK-клетке, связывает CD16.

[00100] В определенных вариантах осуществления белок дополнительно содержит Fc-домен антитела, способный связывать CD16, или часть Fc-домена антитела, способную связывать CD16. В определенных вариантах осуществления CD16 экспрессируется на NK-клетке. В других вариантах осуществления CD16 экспрессируется на клетке, отличной от

5 NK-клетки. Иллюстративные клетки, которые экспрессируют CD16, включают без ограничения NK-клетки, цитотоксические Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, моноциты и дендритные клетки.

[00101] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белок может связывать антигены на различных клетках, как описано в приведенных ниже вариантах

10 осуществления. В определенных вариантах осуществления белок связывает активирующий рецептор на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления белок связывает рецептор на иммунной клетке, которая не является NK-клеткой. В определенных вариантах осуществления белок связывает рецептор и CD16, экспрессируемые на одной и той же клетке, такой как NK-клетка. В определенных

15 вариантах осуществления белок связывает NKG2D и CD16, экспрессируемые на одной и той же клетке, такой как NK-клетка. В определенных вариантах осуществления белок связывает как ВСМА, экспрессируемый на раковой клетке, так и рецептор на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления белок связывает как ВСМА, экспрессируемый на раковой клетке, так и CD16-экспрессирующую клетку. В определенных вариантах

20 осуществления белок связывает ВСМА, экспрессируемый на раковой клетке, и рецептор и CD16, оба из которых экспрессируются на одной и той же клетке.

[00102] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белок может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенных вариантах осуществления белок взаимодействует с NK-клеткой или

25 иммунной клеткой, экспрессирующих антиген, который также экспрессируется на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления NK-клетка или иммунная клетка опосредуют уничтожение ВСМА-экспрессирующей раковой клетки. В определенных вариантах осуществления белок также взаимодействует с CD16-экспрессирующей клеткой, которая является идентичной NK-клетке или иммунной клетке, упомянутым

30 выше, или отличной от них. В определенных вариантах осуществления CD16-экспрессирующая клетка, также опосредует уничтожение ВСМА-экспрессирующей раковой клетки. В определенных вариантах осуществления белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания с NK-клеткой или иммунной клеткой и ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой. В определенных вариантах осуществления

белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания как с CD16-экспрессирующей клеткой, так и с ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой. В определенных вариантах осуществления белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания с рецептором на NK-клетке и CD16, который экспрессируется на той же NK-клетке, и ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой.

[00103] В определенных вариантах осуществления белок в комбинации с ибердомидом (СС-220), авадомидом (СС-122), леналидомидом, помалидомидом или СС-92480 активирует NK-клетки в большей степени, чем любой из белка или ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 отдельно. В

определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, в комбинации с ибердомидом (СС-220), авадомидом (СС-122), леналидомидом, помалидомидом или СС-92480 активирует иммунную клетку, отличную от NK-клеток (например, NKT-клетки, CD8⁺ Т-клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки и CD4⁺ Т-клетки) в большей степени, чем любой из белка или ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 отдельно. В определенных вариантах осуществления описанный в данном документе белок оказывает синергетический противораковый эффект совместно с ибердомидом (СС-220), авадомидом (СС-122), леналидомидом, помалидомидом или СС-92480.

[00104] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, представляет собой мультиспецифический связывающий белок, который описан в разделе 5.2.1.

5.2 Белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D

[00105] В данном документе описан белок, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на раковой клетке. Белок, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с ибердомидом (СС-220), авадомидом (СС-122), леналидомидом, помалидомидом или СС-92480, например, в рамках способов осуществления видов комбинированного лечения, как описано в разделе 5.8.

[00106] В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий участок связывает NKG2D на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий участок связывает NKG2D на иммунной клетке, которая не является NK-клеткой. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий участок связывает

NKG2D на более чем одном из типов иммунных клеток, например, на двух типах иммунных клеток. Иммунные клетки, которые экспрессируют NKG2D, включают без ограничения NK-клетки, NKT-клетки, CD8⁺ Т-клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки и CD4⁺ Т-клетки.

[00107] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном

5 документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на раковой клетке. В определенных вариантах осуществления указанный антиген представляет собой антиген созревания В-клеток (BCMA).

[00108] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит антигенсвязывающий участок, который связывает

10 второй антиген на естественной киллерной (NK) клетке. В определенных вариантах осуществления второй антиген на NK-клетке представляет собой рецептор, экспрессируемый на NK-клетке. В определенных вариантах осуществления рецептор представляет собой активирующий рецептор. Иллюстративные активирующие рецепторы включают без ограничения рецепторы группы 2D естественных киллерных клеток (NKG2D), вспомогательную молекулу-1 DNAX (DNAM-1), рецептор 2B4 семейства рецепторов SLAM, рецепторы естественной цитотоксичности (NCR, например, NKp30, NKp44 и NKp46), активирующие киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR), NKG2C-CD94 и CD16. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий участок, который связывается со вторым антигеном на NK-клетке, 20 связывает CD16.

[00109] В определенных вариантах осуществления белок дополнительно содержит Fc-домен антитела, который связывает CD16, его часть, достаточную для связывания CD16. В определенных вариантах осуществления CD16 экспрессируется на NK-клетке. В других вариантах осуществления CD16 экспрессируется на клетке, отличной от NK-клетки.

25 Иллюстративные клетки, которые экспрессируют CD16, включают без ограничения NK-клетки, цитотоксические Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, моноциты и дендритные клетки.

[00110] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белок может связываться с антигенами на различных клетках, как описано в приведенных ниже вариантах

30 осуществления. В определенных вариантах осуществления белок связывает NKG2D и CD16, экспрессируемые на одной и той же клетке, такой как NK-клетка или Т-клетка. В определенных вариантах осуществления белок связывает как BCMA, экспрессируемый на раковой клетке, так и NKG2D-экспрессирующую клетку. В определенных вариантах осуществления белок связывает как BCMA, экспрессируемый на раковой клетке, так и

CD16-экспрессирующую клетку. В определенных вариантах осуществления белок связывает ВСМА, экспрессируемый на раковой клетке, и NKG2D и CD16, оба из которых экспрессируются на одной и той же клетке. В определенных вариантах осуществления характеристики связывания белка показаны в примере 2 (страницы 71-73)

- 5 PCT/US2019/045632 (PCT/US2019/045632 включена посредством ссылки во всей своей полноте).

[00111] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, белок может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенных вариантах осуществления NKG2D-экспрессирующая клетка и/или CD16-экспрессирующая клетка, опосредуют уничтожение ВСМА-экспрессирующей раковой клетки. В определенных вариантах осуществления белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания как с NKG2D-экспрессирующей клеткой, так и с ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой. В определенных вариантах осуществления белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания как с CD16-экспрессирующей клеткой, так и с ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой. В определенных вариантах осуществления клетка, экспрессирующая как NKG2D, так и CD16, например, НК-клетка или Т-клетка, опосредует уничтожение ВСМА-экспрессирующей раковой клетки. В определенных вариантах осуществления белок способствует этому процессу уничтожения посредством связывания как с клеткой, одновременно экспрессирующей NKG2D и CD16, так и ВСМА-экспрессирующей раковой клеткой.

5.2.1 Мультиспецифические связывающие белки

(i) Компоненты мультиспецифических связывающих белков

[00112] В определенных вариантах осуществления мультиспецифические связывающие белки, описанные в данном документе, могут быть представлены в различных форматах. На фиг. 1А проиллюстрировано TriNKET F4, обладающее двумя антигенсвязывающими участками, которые связывают ВСМА, при этом оба антигенсвязывающих участка, которые связывают ВСМА, представляют собой Fab-фрагмент. TriNKET F4 (Fab) содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который предусматривает scFv, второй антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, и гетеродимеризованную константную область антитела, которая связывает CD16. TriNKET F4 (Fab) представляет собой гетеродимерное мультиспецифическое антитело, которое содержит четыре пептида: первую тяжелую цепь иммуноглобулина, вторую тяжелую цепь

иммуноглобулина и две легкие цепи иммуноглобулина (фиг. 1A). Первая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к С-концу переменный домен тяжелой цепи (VH), связанный с константной областью 1 тяжелой цепи (CH1), которые образуют первый домен (VH-CH1), и первый Fc-домен (шарнирный_участок-CH2-CH3), при этом 5 первый домен (VH-CH1) объединяется в пару с первой легкой цепью с образованием первого Fab, который связывает ВСМА, и при этом домен (VH-CH1) связан с первым Fc-доменом посредством либо линкера, либо шарнирного участка (фиг. 1A). Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к С-концу второй домен (VH-CH1), второй Fc-домен (шарнирный_участок-CH2-CH3) и одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), который состоит из VH и VL, которые объединяются в пару и связывают NKG2D, 10 при этом второй Fc-домен связан посредством либо линкера, либо шарнирного участка на своем N-конце со вторым доменом (VH-CH1) и посредством либо линкера, либо шарнирного участка на своем С-конце с scFv, который связывает NKG2D, и при этом второй домен (VH-CH1) объединяется в пару со второй легкой цепью с образованием 15 второго Fab, который связывает ВСМА (фиг. 1A). В определенных вариантах осуществления характеристики связывания мультиспецифического связывающего белка показаны в примере 2 (страницы 71-73) PCT/US2019/045632 (PCT/US2019/045632 включена посредством ссылки во всей своей полноте).

[00113] TriNKET F4 (scFv) представляет собой гетеродимерное мультиспецифическое 20 антитело, которое содержит два пептида: первую тяжелую цепь иммуноглобулина и вторую тяжелую цепь иммуноглобулина (фиг. 1B). Первая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к С-концу первый scFv, который связывает ВСМА, и первый Fc-домен (шарнирный_участок-CH2-CH3), при этом первый scFv, который связывает ВСМА, связан с первым Fc посредством либо линкера, либо 25 шарнирного участка (фиг. 1B). Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к С-концу второй scFv, который связывает ВСМА, второй Fc-домен (шарнирный_участок-CH2-CH3) и scFv, который связывает NKG2D, при этом второй Fc-домен связан посредством либо линкера, либо шарнирного участка на своем N-конце со вторым доменом scFv, который связывает ВСМА, и посредством либо линкера, либо 30 шарнирного участка на своем С-конце с scFv, который связывает NKG2D (фиг. 1B).

[00114] TriNKET, обозначенные как “NKG2D-связывающий-F4-TriNKET-ВСМА”, могут относиться к TriNKET, изображенным на фиг. 1A (NKG2D-связывающий-F4 (Fab)-TriNKET-ВСМА) или на фиг. 1B (NKG2D-связывающий-F4 (scFv)-TriNKET-ВСМА). Например, TriNKET “A49-F4-TRINKET-ВСМА” относится к TriNKET, которое имеет

формат “NKG2D-связывающий-F4-TriNKET-BCMA” и имеет домен, связывающий NKG-2D, содержащий VH и VL A49 (см. таблицу 1 ниже).

[00115] В некоторых вариантах осуществления одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), описанный выше, связан с константным доменом антитела посредством шарнирной последовательности. В некоторых вариантах осуществления шарнирный участок содержит аминокислоты Ala-Ser. В некоторых других вариантах осуществления шарнирный участок содержит аминокислоты Ala-Ser и Thr-Lys-Gly. Шарнирная последовательность может обеспечивать гибкость связывания с антигеном-мишенью и баланс между гибкостью и оптимальной геометрией.

[00116] В некоторых вариантах осуществления одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), описанный выше, содержит вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи образует дисульфидный мостик с вариабельным доменом легкой цепи с усилением стабильности scFv. Например, дисульфидный мостик может быть образован между остатком C44 вариабельного домена тяжелой цепи и остатком C100 вариабельного домена легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления вариабельный домен тяжелой цепи связан с вариабельным доменом легкой цепи посредством гибкого линкера. Можно применять любой подходящий линкер, например, линкер (G4S)₄. В некоторых вариантах осуществления scFv вариабельный домен тяжелой цепи расположен на N-конце вариабельного домена легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления scFv вариабельный домен тяжелой цепи расположен на C-конце вариабельного домена легкой цепи.

[00117] Мультиспецифические связывающие белки могут обеспечить двухвалентное или моновалентное взаимодействие с BCMA. Двухвалентное взаимодействие с BCMA посредством мультиспецифических белков может стабилизировать BCMA на клеточной поверхности и усиливать цитотоксичность NK-клеток по отношению к BCMA-экспрессирующим клеткам. Двухвалентное взаимодействие с BCMA посредством мультиспецифических белков может обеспечивать более сильную степень связывания мультиспецифических белков с BCMA-экспрессирующими клетками, тем самым способствуя более сильному цитотоксическому ответу NK-клеток в отношении BCMA-экспрессирующих клеток, особенно в отношении BCMA-экспрессирующих клеток, экспрессирующих BCMA на низком уровне. Двухвалентное взаимодействие с BCMA посредством мультиспецифических белков, предусмотренных в данном документе, может также усиливать цитотоксичность цитотоксических Т-клеток по отношению к BCMA-

экспрессирующим клеткам. Двухвалентное взаимодействие с ВСМА посредством мультиспецифических белков может обеспечивать более сильную степень связывания мультиспецифических белков с ВСМА-экспрессирующими клетками, тем самым способствуя более сильному цитотоксическому ответу цитотоксических Т-клеток в отношении ВСМА-экспрессирующих клеток.

[00118] В пределах Fc-домена связывание CD16 опосредуется шарнирной областью и доменом CH2. Например, в пределах человеческого IgG1 взаимодействие с CD16 главным образом сосредоточено на аминокислотных остатках Asp 265 – Glu 269, Asn 297 – Thr 299, Ala 327 – Ile 332, Leu 234 – Ser 239 и углеводном остатке N-ацетил-D-глюкозамина в домене CH2 (см., Sondermann et al, Nature, 406 (6793):267-273 (2000)). Основываясь на известных доменах, могут быть выбраны мутации для усиления или снижения аффинности связывания в отношении CD16, например, посредством использования библиотек с фаговым дисплеем или библиотек кДНК, представленных на поверхности дрожжей, или они могут быть разработаны, основываясь на известной трехмерной структуре взаимодействия.

[00119] В некоторых вариантах осуществления константный домен антитела содержит домен CH2 и домен CH3 антитела изотипа IgG, например, антитела изотипа IgG1 человека. В некоторых вариантах осуществления в константный домен антитела вводятся мутации для обеспечения гетеродимеризации с другим константным доменом антитела.

Например, если константный домен антитела получен из константного домена IgG1 человека, то константный домен антитела может содержать аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, и отличаться по одному или нескольким положениям из Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и K439. Все аминокислотные положения в Fc-домене или шарнирной области, раскрытые в данном документе, пронумерованы в соответствии с нумерацией ЕС.

[00120] В некоторых вариантах осуществления константный домен антитела может содержать аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, и отличаться на одну или несколько замен из Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E,

T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D и K439E.

[00121] В конкретном варианте осуществления белок, предусмотренный в данном документе, содержит первую аминокислотную цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, содержащую мутации Y349C, K360E, K409W, и вторую аминокислотную цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, содержащую мутации S354C, Q347R, D399V и F405T. В другом варианте осуществления белок, предусмотренный в данном документе, содержит первую аминокислотную цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, содержащую мутации S354C, K360E, K409W, и вторую аминокислотную цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 антитела изотипа IgG1 человека, содержащую мутации Y349C, Q347R, D399V и F405T.

[00122] Ниже перечислены примеры scFv, связанного с константной областью антитела, которая также содержит мутации, которые обеспечивают гетеродимеризацию двух полипептидных цепей. scFv, содержащий переменный домен тяжелой цепи (VH) и переменный домен легкой цепи (VL) из NKG2D, используется для получения мультиспецифического белка по настоящему изобретению. Каждая последовательность представляет собой VL-(G4S)₄-VH-шарнирный_участок (AS)-Fc, содержащий мутации, обеспечивающие гетеродимеризацию (подчеркнуты). VL и VH содержат мостик S-S между 100VL и 44VH (подчеркнут) и могут происходить из любого антитела, нацеливающегося на опухоль или связывающего NKG2D. Ala-Ser (AS, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты) включены в последовательность шарнирного участка области изгиба для обеспечения баланса между гибкостью и оптимальной геометрией. В определенных вариантах осуществления к последовательности AS в шарнирном участке может быть добавлена дополнительная последовательность Thr-Lys-Gly. Линкер (G4S)₄ подчеркнут в последовательностях, перечисленных в абзаце ниже.

[00123] TriNKET по настоящему изобретению представляет собой NKG2D-связывающий-F4-TriNKET-BCMA, A49-F4-TriNKET-BCMA, содержащее первый полипептид, содержащий последовательность под SEQ ID NO:162 (F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-связывающий scFv), второй полипептид, содержащий последовательность под SEQ ID NO:163 (HC-шарнирный_участок-Fc антитела к BCMA), и третий и четвертый

полипептиды, каждый из которых содержит последовательность под SEQ ID NO:165 (полная LC антитела к BCMA).

[00124] Первый полипептид, т. е. F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-связывающий scFv (SEQ ID NO:162), и третий полипептид, т. е. полная LC антитела к BCMA, образуют первый BCMA-нацеливающийся Fab-фрагмент (включая часть, относящуюся к тяжелой цепи, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи (VH) (SEQ ID NO:148) и домен CH1, и часть, относящуюся к легкой цепи, содержащую вариабельный домен легкой цепи (SEQ ID NO:152) и константный домен легкой цепи). F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-связывающий scFv содержит часть, относящуюся к тяжелой цепи (VH-CH1), соединенную с Fc-доменом (шарнирный участок-CH2-CH3), который на C-конце Fc связан с одноцепочечным вариабельным фрагментом (scFv), который связывает NKG2D. scFv, который связывает NKG2D, представлен аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:161 и содержит вариабельный домен легкой цепи (VL) (SEQ ID NO:98), связанный с вариабельным доменом тяжелой цепи (VH) (SEQ ID NO:94) посредством линкера (G4S)₄. Как показано в SEQ ID NO:162, C-конец Fc-домена связан с N-концом домена VL (SEQ ID NO:98) с использованием короткого линкера SGSGGGGS (SEQ ID NO:168).

[00125] *NKG2D-связывающий scFv*

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGG
20 GSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKCLEWVSSIS
SSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFD
PWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:161)

[00126] *F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D-связывающий scFv*

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPGSST
25 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLLTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPC
30 RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLYSDGSFTLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKC

LEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMG
AAAGWFDPWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:162)

[00127] scFv в NKG2D-связывающий-F4-TriNKET-BCMA содержит переменный

домен легкой цепи NKG2D-связывающего участка, соединенный с переменным

5 доменом тяжелой цепи с помощью линкера (G4S)₄ (представленного как (VL(G4S)₄VH)).

Переменные домены легкой и тяжелой цепей из scFv (SEQ ID NO:162) соединены в виде
VL-(G4S)₄-VH; при этом VL и VH содержат мостик S-S между 100VL и 44VH

(образованный в результате замен G100C и G44C соответственно) (цистеиновые остатки
выделены жирным курсивом с подчеркиванием). (G4S)₄ представляет собой выделенную

10 курсивом последовательность GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:164) в SEQ ID

NO:161 и SEQ ID NO:162. Fc-домен в SEQ ID NO:162 содержит замену S354C, которая

участвует в образовании дисульфидной связи с участием замены Y349C в другом Fc-

домене (SEQ ID NO: 163, описанная ниже). Fc-домен в SEQ ID NO:162 содержит замены
Q347R, D399V и F405T.

15 **[00128]** Второй полипептид, т. е. VH-CH1-Fc антитела к BCMA, и четвертый

полипептид, т. е. полная LC антитела к BCMA, образуют второй BCMA-связывающий

Fab-фрагмент. VH-CH1-Fc антитела к BCMA содержит часть, относящуюся к тяжелой

цепи, содержащую переменный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO:148) и домен CH1, при

этом переменный домен тяжелой цепи соединен с доменом CH1, а домен CH1 соединен

20 с Fc-доменом. Полная LC антитела к BCMA содержит часть, относящуюся к легкой цепи,

содержащую переменный домен легкой цепи (SEQ ID NO:152) и константный домен

легкой цепи.

[00129] *VH-CH1-Fc антитела к BCMA*

EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPGSS

25 YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLLVTVS

SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS

SGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP

30 RDELTEHQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVD

KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:163)

[00130] SEQ ID NO:163 представляет собой часть, относящуюся к тяжелой цепи, из

второго Fab-фрагмента антитела к BCMA, которая содержит переменный домен тяжелой
цепи (SEQ ID NO:148) BCMA-связывающего участка и домен CH1, соединенный с Fc-

доменом (шарнирный_участок-CH2-CH3). Fc-домен в SEQ ID NO:163 содержит замену Y349C, которая участвует в образовании дисульфидной связи с участием замены S354C в домене CH3 Fc, связанного с NKG2D-связывающим scFv (SEQ ID NO:162). В SEQ ID NO:163 Fc-домен также содержит замены K360E и K409W.

- 5 **[00131]** SEQ ID NO:165 представляет собой часть, относящуюся к легкой цепи, из Fab-фрагментов, содержащую вариабельный домен легкой цепи (SEQ ID NO:152) BCMA-связывающего участка и константный домен легкой цепи.

[00132] *Полная LC антитела к BCMA*

10 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQQKPGQAPRLLIHSASTRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLAISRLPEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYSLSS
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:165)

- [00133]** В иллюстративном варианте осуществления Fc-домен, связанный с NKG2D-связывающим scFv-фрагментом, содержит мутации K360E и K409W, а Fc-домен, связанный с Fab-фрагментом, связывающим BCMA, содержит соответствующие мутации Q347R, D399V и F405T для образования гетеродимера.

- [00134]** В иллюстративном варианте осуществления Fc-домен, связанный с NKG2D-связывающим scFv, содержит замену Y349C в домене CH3, которая участвует в образовании дисульфидной связи с участием замены S354C в Fc, связанном с BCMA-связывающим Fab-фрагментом.

- [00135]** TriNKET F3 представляет собой гетеродимерное мультиспецифическое антитело, которое содержит три пептида: первую тяжелую цепь иммуноглобулина, вторую тяжелую цепь иммуноглобулина и легкую цепь иммуноглобулина (фиг. 2). Первая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к C-концу scFv и первый Fc-домен (шарнирный_участок-CH2-CH3), при этом scFv связан с первым Fc посредством либо линкера, либо шарнирного участка (фиг. 2). Вторая тяжелая цепь иммуноглобулина содержит от N-конца к C-концу домен (VH-CH1) и второй Fc-домен (CH2-CH3), при этом второй Fc-домен связан посредством либо линкера, либо шарнирного участка на своем N-конце с доменом (VH-CH1), и при этом домен (VH-CH1) объединяется в пару с легкой цепью с образованием Fab (фиг. 2). В определенных вариантах осуществления scFv связывает NKG2D, тогда как Fab связывает BCMA. TriNKET, обозначенные как “NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA”, могут относиться к TriNKET, изображенным на фиг. 2. Другим иллюстративным примером TriNKET по настоящему изобретению является NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA, последовательности которого описаны ниже

(CDR (нумерация по Kabat) подчеркнуты). В других вариантах осуществления scFv связывает BCMA, тогда как Fab связывает NKG2D.

[00136] Иллюстративное NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA содержит BCMA-связывающий Fab-фрагмент, который содержит часть, относящуюся к тяжелой цепи, содержащую вариабельный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO:148) и домен CH1, и часть, относящуюся к легкой цепи, содержащую вариабельный домен легкой цепи (SEQ ID NO:152) и константный домен легкой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи соединен с доменом CH1, а домен CH1 соединен с Fc-доменом. NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA также предусматривает NKG2D-связывающий scFv, связанный с Fc-доменом (SEQ ID NO: 166).

[00137] SEQ ID NO: 163 представляет собой иллюстративную вторую тяжелую цепь иммуноглобулина из NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA, как изображено на фиг. 2, содержащую часть, относящуюся к тяжелой цепи, из Fab-фрагмента антитела к BCMA, которая содержит вариабельный домен тяжелой цепи (SEQ ID NO:148) BCMA-связывающего участка и домен CH1, соединенный с Fc-доменом. Fc-домен в SEQ ID NO:163 содержит замену Y349C, которая участвует в образовании дисульфидной связи с участием замены S354C в домене CH3 Fc, связанного с NKG2D-связывающим scFv (SEQ ID NO:166), для обеспечения образования NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA. В SEQ ID NO:163 Fc-домен также содержит замены K360E и K409W.

[00138] В иллюстративной первой тяжелой цепи иммуноглобулина из NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA scFv в NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA содержит вариабельный домен легкой цепи NKG2D-связывающего участка, соединенный с вариабельным доменом тяжелой цепи посредством линкера (G4S)₄ (SEQ ID NO:164) (представленного как (VL(G4S)₄VH)), который связан с Fc-доменом. В NKG2D-связывающий-F3-TriNKET-BCMA вариабельные домены легкой и тяжелой цепей из scFv (SEQ ID NO:161) соединены в виде VL-(G4S)₄-VH; при этом VL и VH содержат мостик S-S между 100VL и 44VH (образованный в результате замен G100C и G44C соответственно) (цистеиновые остатки выделены жирным курсивом с подчеркиванием); и VH соединен с Fc-доменом посредством Ala-Ser.

[00139] SEQ ID NO:166 представляет собой полную последовательность NKG2D-связывающего scFv, связанного с Fc-доменом посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser (scFv-Fc). Fc-домен, связанный с scFv, содержит замены Q347R, D399V и F405T.

[00140] *F3-NKG2D-связывающий scFv-Fc-AJchainB [VL(G4S)₄VH]*

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGG
 GSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKCLEWVSSIS
 SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFD
 5 PWGQGTLLTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKS
 LSLSPG (SEQ ID NO:166)

10 **[00141]** В иллюстративном варианте осуществления NKG2D-связывающий-F3-
 TriNKET-BCMA Fc-домен первой тяжелой цепи иммуноглобулина, который связан с
 NKG2D-связывающим scFv-фрагментом, содержит мутации K360E и K409W, а Fc-домен
 второй тяжелой цепи иммуноглобулина, который связан с Fab-фрагментом, связывающим
 BCMA, содержит соответствующие мутации Q347R, D399V и F405T для образования
 15 гетеродимера.

[00142] В иллюстративном варианте осуществления NKG2D-связывающий-F3-
 TriNKET-BCMA Fc-домен первой тяжелой цепи иммуноглобулина, который связан с
 NKG2D-связывающим scFv, содержит замену Y349C в домене CH3, которая участвует в
 образовании дисульфидной связи с участием замены S354C в Fc-домене второй тяжелой
 20 цепи иммуноглобулина, который связан с BCMA-связывающим Fab-фрагментом.

[00143] Мультиспецифические связывающие белки могут связываться с клетками,
 экспрессирующими рецептор NKG2D, которые могут включать без ограничения NK-
 клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки и CD8 $^{+}$ $\alpha\beta$ -Т-клетки. При связывании с NKG2D
 мультиспецифические связывающие белки могут блокировать природные лиганды, такие
 25 как ULBP6 и MICA, от связывания с NKG2D и активации рецепторов NKG2D.

[00144] Мультиспецифические связывающие белки связываются с клетками,
 экспрессирующими CD16, представляющий собой Fc-рецептор на поверхности
 лейкоцитов, включая естественные киллерные клетки, макрофаги, нейтрофилы,
 эозинофилы, тучные клетки и фолликулярные дендритные клетки.

30 **[00145]** Мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе,
 связывается с NKG2D с аффинностью, соответствующей KD, составляющей 10 нМ или
 меньше, например, приблизительно 10 нМ, приблизительно 9 нМ, приблизительно 8 нМ,
 приблизительно 7 нМ, приблизительно 6 нМ, приблизительно 5 нМ, приблизительно 4,5
 нМ, приблизительно 4 нМ, приблизительно 3,5 нМ, приблизительно 3 нМ,

приблизительно 2,5 нМ, приблизительно 2 нМ, приблизительно 1,5 нМ, приблизительно 1 нМ, от приблизительно 0,5 нМ до приблизительно 1 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 2 нМ, от приблизительно 2 нМ до 3 нМ, от приблизительно 3 нМ до 4 нМ, от приблизительно 4 нМ до приблизительно 5 нМ, от приблизительно 5 нМ до
5 приблизительно 6 нМ, от приблизительно 6 нМ до приблизительно 7 нМ, от приблизительно 7 нМ до приблизительно 8 нМ, от приблизительно 8 нМ до приблизительно 9 нМ, от приблизительно 9 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 2 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 3 нМ до приблизительно 10 нМ, от
10 приблизительно 4 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 5 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 6 нМ до приблизительно 10 нМ, от приблизительно 7 нМ до приблизительно 10 нМ или от приблизительно 8 нМ до приблизительно 10 нМ.

[00146] При связывании с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на естественных
15 киллерных клетках и опухолиассоциированным антигеном на ВСМА-экспрессирующих клетках мультиспецифические связывающие белки могут взаимодействовать с более чем одним типом рецепторов активирующих НК-клетки и могут блокировать связывание природных лигандов с NKG2D. В определенных вариантах осуществления белки могут оказывать агонистическое действие на НК-клетки у людей. В некоторых вариантах
20 осуществления белки могут оказывать агонистическое действие на НК-клетки у людей и у представителей других видов, таких как грызуны и яванские макаки.

[00147] При связывании с рецептором NKG2D и рецептором CD16 на цитотоксических Т-клетках и опухолиассоциированным антигеном на ВСМА-экспрессирующих клетках мультиспецифические связывающие белки могут взаимодействовать с более чем одним
25 типом активирующих рецепторов и могут блокировать связывание природных лигандов с NKG2D. В определенных вариантах осуществления белки могут оказывать агонистическое действие на цитотоксические Т-клетки у людей. В некоторых вариантах осуществления белки могут оказывать агонистическое действие на цитотоксические Т-клетки у людей и у представителей других видов, таких как грызуны и яванские макаки.

30 (A) NKG2D-связывающий участок

[00148] В таблице 1 перечислены пептидные последовательности переменных доменов тяжелой цепи и переменных доменов легкой цепи, которые в комбинации могут связываться с NKG2D. В некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи расположены в формате Fab. В

некоторых вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи слиты друг с другом с образованием scFv.

[00149] Домены, связывающие NKG2D, могут различаться по своей аффинности связывания в отношении NKG2D, тем не менее, они могут активировать клетки, экспрессирующие NKG2D, такие как NK-клетки и цитотоксические Т-клетки.

[00150] Если не указано иное, последовательности CDR, представленные в таблице 1, определены согласно Kabat.

Таблица 1. Переменные домены тяжелой цепи и переменные домены легкой цепи NKG2D-связывающего участка

Клоны	Аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность переменной области легкой цепи
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:1) CDR1 (SEQ ID NO:3) – GSFSGYYWS CDR2 (SEQ ID NO:4) – EIDHSGSTNYPNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:5) – ARARGPWSFDP	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYN SYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:6)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:7)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:8)	GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YHSFYTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:9)
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:10)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ SNSYYTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:11)
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYN SYPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:13)
ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWGFDPPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:14)	ELQMTQSPSSLSASVGDRVITC RTSQSISSYLNWYQQKPGQPPL LIYWASTRESGVPRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDSATYYCQQSY DIPYTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:15)
ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:16)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYG SFPITFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:17)
ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT

Клоны	Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи
	NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:18)	DFTLTISLQPDDEFATYYCQQSK EVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:19)
ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:20)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYN SFPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:21)
ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:22)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ YDIYPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:23)
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:24)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYD SYPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:25)
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:26)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISLQPDDEFATYYCQQYG SFPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:27)
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT

Клоны	Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи
	NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:28)	EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYQ SFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:29)
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:30)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYS SFSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:31)
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYE SYSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:33)
ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:34)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYD SFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:35)
ADI-29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:36)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYQ SYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:37)
ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:38)	GTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQ YHSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:39)
ADI-29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:40)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSIGSWLAWYQQKPGKAP KLLIYKASSLESGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQ YELYSYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:41)
ADI-29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:42)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDFATYYCQQYD TFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:43)
ADI-27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG DSSIRHAYYYYGMDVWGQGTITVTV SS (SEQ ID NO:44) CDR1 (SEQ ID NO:45) – GTFSSYAIS (не по Kabat) или SYAIS (SEQ ID NO:181) CDR2 (SEQ ID NO:46) – GGIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:47) –	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC KSSQSVLYSSNNKNYLA WYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:48) CDR1 (SEQ ID NO:49) – KSSQSVLYSSNNKNYLA CDR2 (SEQ ID NO:50) – WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:51) – QQYYSTPIT

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	ARGDSSIRHAYYYYGMDV (не по Kabat) или GDSSIRHAYYYYGMDV (SEQ ID NO:182)	
ADI-29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGS IYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSDR FHPYFDYWGGTLTVSS (SEQ ID NO:52) CDR1 (SEQ ID NO:53) – GSISSSSYWG (не по Kabat) или SSSYWG (SEQ ID NO:183) CDR2 (SEQ ID NO:54) – SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:55) – ARGSDRFHPYFDY (не по Kabat) или GSDRFHPYFDY (SEQ ID NO:184)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSRYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQF DTWPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:56) CDR1 (SEQ ID NO:57) – RASQSVSRYLA CDR2 (SEQ ID NO:58) – DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:59) – QQFDTWPPT
ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:60)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGT EFTLTISSLQPDDEATYYCEQYD SYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:61)
ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARR GRKASGSFYFYYGMDVWGQGT TVSS (SEQ ID NO:62)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC ESSQSLNLSGNQKNYLTWYQQK PGQPPKPLIYWASTRESGVPDF SGSGSGTDFTLTISLQAEDVAV YYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:66)

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	CDR1 (SEQ ID NO:63) – GTFSSY AIS (не по Kabat) или SYAIS (SEQ ID NO:181) CDR2 (SEQ ID NO:64) – GIIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:65) – ARRGRKASGSFYYYGMDV	CDR1 (SEQ ID NO:67) – ESSQSLLNSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:68) – WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:69) – QNDYSYPYT
ADI-29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA SGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCA RGAPNYGDTTHDYYYMDVWGKGT TVTVSS (SEQ ID NO:70) CDR1 (SEQ ID NO:71) - YTFTSYMH (не по Kabat) или SYMH (SEQ ID NO:185) CDR2 (SEQ ID NO:72) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:73) – ARGAPNYGDTTHDYYYMDV (не по Kabat) или GAPNYGDTTHDYYYMDV (SEQ ID NO:159)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAPR LLIYGASTRATGIPARFSGSGSGT EFTLTISLQSEDAVYYCQQYD DWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:74) CDR1 (SEQ ID NO:75) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:76) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:77) - QQYDDWPFT
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA SGYTFTGYMHVWRQAPGQGLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTISITAYMELSRLRSDDTAVYYC ARDTGEYYDTDDHGMDVWGQGT TVTVSS	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTE FTLTISLQSEDAVYYCQQDDY WPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:82)

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	(SEQ ID NO:78) CDR1 (SEQ ID NO:79) - YTFTGYMH (не по Kabat) или GYMH (SEQ ID NO:186) CDR2 (SEQ ID NO:80) - WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:81) – ARDTGEYYDTDDHGMDV (не по Kabat) или DTGEYYDTDDHGMDV (SEQ ID NO:187)	CDR1 (SEQ ID NO:83) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:84) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:85) - QQDDYWPPT
ADI-27744 (A44)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD GGYYDSGAGDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:87) - FTFSSYAMS (не по Kabat) или SYAMS (SEQ ID NO:188) CDR2 (SEQ ID NO:88) - AISGSGGSTYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:89) – AKDGGYYDSGAGDY (не по Kabat) или DGGYYDSGAGDY (SEQ ID NO:189)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC RASQGIDSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ GVSYPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:90) CDR1 (SEQ ID NO:91) - RASQGIDSWLA CDR2 (SEQ ID NO:92) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:93) - QQGVSYPRT
ADI-27749 (A49)	EVQLVES GGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PMGAAAGWFDPPWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	(SEQ ID NO:94) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:97) - ARGAPMGAAAGWFDP (не по Kabat) или GAPMGAAAGWFDP (SEQ ID NO:191)	(SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
ADI-29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA SGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCA REGAGFAYGMDYYYMDVWGKGTT VTVSS (SEQ ID NO:102) CDR1 (SEQ ID NO:103) - YTFTSYMH (не по Kabat) или SYMH (SEQ ID NO:185) CDR2 (SEQ ID NO:104) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:105) – AREGAGFAYGMDYYYMDV или EGAGFAYGMDYYYMDV (SEQ ID NO:192)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRAITGIPARFSGSGSGT DFTLTISSELPEDFAVYYCQQSD NWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:106) CDR1 (SEQ ID NO:107) - RASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:108) - DASNRAIT CDR3 (SEQ ID NO:109) - QQSDNWPFT
A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	P<u>I</u>GAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:169) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3: (SEQ ID NO:170) – ARGAP<u>I</u>GAAAGWFDP (не по Kabat) или GAP<u>I</u>GAAAGWFDP (SEQ ID NO:193)	GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA P<u>Q</u>GAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:171) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:172) – ARGAP<u>Q</u>GAAAGWFDP (не по Kabat) или GAP<u>Q</u>GAAAGWFDP (SEQ ID NO:194)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PLGAAAGWFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:173) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:174) – ARGAPLGAAAGWFDP (не по Kabat) или GAPLGAAAGWFDP (SEQ ID NO:195)	GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PFGAAAGWFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:175) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:176) – ARGAPFGAAAGWFDP (не по Kabat) или GAPFGAAAGWFDP (SEQ ID NO:196)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PVGAAAGWFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:177) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:178) – ARGAPVGAAAGWFDP (не по Kabat) или GAPVGAAAGWFDP (SEQ ID NO:197)	GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT
A49- консенсус	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PXGAAAGWFDPWGQGTLLTVSS, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F (SEQ ID NO:179) CDR1 (SEQ ID NO:95) - FTFSSYSMN (не по Kabat) или SYSMN (SEQ ID NO:190) CDR2 (SEQ ID NO:96) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:180) – ARGAPXGAAAGWFDP, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F (не по Kabat) или GAPXGAAAGWFDP, где X	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GVSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:98) CDR1 (SEQ ID NO:99) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:100) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:101) - QQGVSPRT

Клоны	Аминокислотная последовательность варибельной области тяжелой цепи	Аминокислотная последовательность варибельной области легкой цепи
	представляет собой M, L, I, V, Q или F (SEQ ID NO:160)	

[00151] В качестве альтернативы варибельный домен тяжелой цепи, представленный под SEQ ID NO:110, может быть объединен в пару с варибельным доменом легкой цепи, представленным под SEQ ID NO:111, с образованием антигенсвязывающего участка, который может связываться с NKG2D, как проиллюстрировано в US 9273136.

[00152] SEQ ID NO:110

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSN
KYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGLGDGTYFDYWGGG
TTVTVSS

[00153] SEQ ID NO:111

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLPSGVSD
RFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL

[00154] В качестве альтернативы варибельный домен тяжелой цепи, представленный под SEQ ID NO:112, может быть объединен в пару с варибельным доменом легкой цепи, представленным под SEQ ID NO:113, с образованием антигенсвязывающего участка, который может связываться с NKG2D, как проиллюстрировано в US 7879985.

[00155] SEQ ID NO:112

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYSGSANYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWGQGTMVTVSS

[00156] SEQ ID NO:113

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

(B) BCMA-связывающий участок

[00157] В настоящем изобретении предусмотрен BCMA-связывающий участок, в

котором имеются варибельный домен тяжелой цепи и варибельный домен легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления BCMA-связывающий участок связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, из белков, описанных в данном документе,

посредством шарнирного участка. Белки, описанные в данном документе, могут обеспечивать одновалентное или двухвалентное взаимодействие с ВСМА и имеют один или два ВСМА-связывающих участка. В некоторых вариантах осуществления белки, описанные в данном документе, имеют два ВСМА-связывающих участка каждый из которых связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, из белков, раскрытых в данном документе, посредством шарнирного участка.

[00158] В таблице 2 перечислены пептидные последовательности переменных доменов тяжелой цепи и переменных доменов легкой цепи, которые в комбинации могут связываться с ВСМА.

Таблица 2. Вариабельные домены тяжелой цепи и вариабельные домены легкой цепи NKG2D-связывающего участка

Клоны	Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи	Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи
1 (US14/776649)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYSFPDYYINWVRQAPG QGLEWMGWIYFASGNSEYNQK FTGRVTMTRDTSSSTAYMELSS LRSEDTAVYFCASLYDYDWYF DVWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:114) CDR1(SEQ ID NO:115) - DYYIN CDR2 (SEQ ID NO:116) - WIYFASGNSEYNQKFTG CDR3 (SEQ ID NO:117) - LYDYDWYFDV	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASI SCKSSQSLVHSNGNTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGADFTLKI SRVEAEDVGVYYCAETSHV PWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:118) или DIVMTQTPLSLSVTPGQPASI SCKSSQSLVHSNGNTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCSQSSIYP WTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:119) CDR1(SEQ ID NO:120) - KSSQSLVHSNGNTYLH

Клоны	Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи	Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи
		CDR2 (SEQ ID NO:121) - KVSNRFS CDR3 - AETSHVPWT (SEQ ID NO:122) или SQSSIYPWT (SEQ ID NO:123)
2 (PCT/US15/64269)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCK ASGYTFTDYSINWVKRAPGKGL KWMGWINTETREPAYAYDFRG RFAFSLETSASTAYLQINNLYE DTATYFCALDYSYAMDYWGQ GTSVTVSS (SEQ ID NO:124) CDR1 (SEQ ID NO:125) - DYSIN CDR2 (SEQ ID NO:126) - WINTETREPAYAYDFR CDR3 (SEQ ID NO:127) - DYSYAMDY	DIVLTQSPPSLAMS LGKRAT ISCRASESVTILGSHLIHWYQ QKPGQPPTLLIQLASNVQTG VPAFSGSGSRTDFTLTIDP VEEDDVAVYYCLQSRTIPRT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:128) CDR1 (SEQ ID NO:129) - RASESVTILGSHLIH CDR2 (SEQ ID NO:130) - LASNVQT CDR3 (SEQ ID NO:131) - LQSRTIPRT
3 (US14/122391)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSNYWMHWVRQAP GQGLEWMGATYRGHSDTYYN QKFKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARGAIYNGY DVLDNWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:132) CDR1 (SEQ ID NO:133) - NYWMH CDR2 (SEQ ID NO:134) - ATYRGHSDTYYNQKFKG	DIQMTQSPSSLASVGDRVT ITCSASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYYTSNLHSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYRKLPWTFGQ GTKLEIKR (SEQ ID NO:136) CDR1 (SEQ ID NO:137) - SASQDISNYLN CDR2 (SEQ ID NO:138) - YTSNLHS

Клоны	Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи	Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи
	CDR3 (SEQ ID NO:135) - GAIYNGYDVLDN	CDR3 (SEQ ID NO:139) - QQYRKLPWT
4 (US20170051068)	QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCT VSGGSISSSSYFWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGITYYNPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARHDGATAGLFDYW GQGLTVTVSS (SEQ ID NO:140) CDR1: SSSYFWG (SEQ ID NO:141) CDR2: SIYYSGITYYNPSLKS (SEQ ID NO:142) CDR3: HDGATAGLFDY (SEQ ID NO:143)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARI TCGGNNIGSKSVHWYQQPP GQAPVVVVYDDSDRPSGIP ER FSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEAVYYCQV WDSSSDHVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:144) CDR1: GGNNIGSKSVH (SEQ ID NO:145) CDR2: DDSDRPS (SEQ ID NO:146) CDR3: QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO:147)
5 (Mab42 (WO2017021450))	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSDNAMGWVRQAPGK GLEWVSAISGPGSSTYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVLGWFDYWG QGTLTVTVSS (SEQ ID NO:148) CDR1: DNAMG (SEQ ID NO:149) CDR2: <u>AISGPGSSTYYADSVKG</u> (SEQ ID NO:150) CDR3: <u>VLGWFDY</u> (SEQ ID NO:151)	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSVSDEYLSWYQQK PGQAPRLLIHSASTRATGIPD RFSGSGSGTDFTLAISRLEPE DFAVYYCQQYGYPPDFTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO:152) CDR1: RASQSVSDEYLSW (SEQ ID NO:153) CDR2: HSASTRAT (SEQ ID NO:154) CDR3: QQYGYPPDFT (SEQ ID NO:155)

[00159] В качестве альтернативы BCMA-связывающий домен может содержать переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи, как указано ниже для 83A10 и MAB42.

[00160] Переменный домен тяжелой цепи 83A10 (SEQ ID NO:157):

5 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
 CDR1 CDR2
STYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTL
 CDR3

VTVSS

10 **[00161]** Переменный домен легкой цепи 83A10 (SEQ ID NO:158):

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI
 CDR1 CDR2
 PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGYPDFTFGQGTKVEIK
 CDR3

15 **[00162]** В качестве альтернативы новые антигенсвязывающие участки, которые могут связываться с BCMA, могут быть

[00163] идентифицированы путем скрининга в отношении связывания с аминокислотной последовательностью, определенной под SEQ ID NO:156.

[00164] SEQ ID NO:156

20 MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC
 LGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEY
 TVEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSIS
 AR

[00165] В пределах Fc-домена связывание CD16 опосредуется шарнирной областью и
 25 доменом CH2. Например, в пределах человеческого IgG1 взаимодействие с CD16 главным образом сосредоточено на аминокислотных остатках Asp 265 – Glu 269, Asn 297 – Thr 299, Ala 327 – Ile 332, Leu 234 – Ser 239 и углеводном остатке N-ацетил-D-глюкозамина в домене CH2 (см., Sondermann et al, Nature, 406 (6793):267-273 (2000)). Основываясь на известных доменах, могут быть выбраны мутации для усиления или снижения
 30 аффинности связывания в отношении CD16, например, посредством использования библиотек с фаговым дисплеем или библиотек кДНК, представленных на поверхности дрожжей, или они могут быть разработаны, основываясь на известной трехмерной структуре взаимодействия.

[00166] Сборка гетеродимерных тяжелых цепей антитела может быть осуществлена путем экспрессии двух различных последовательностей тяжелых цепей антитела в одной и той же клетке, что может приводить к сборке гомодимеров каждой тяжелой цепи антитела, а также к сборке гетеродимеров. Стимулирование предпочтительной сборки гетеродимеров может быть достигнуто путем внедрения различных мутаций в домен CH3 каждой константной области тяжелой цепи антитела, как продемонстрировано в US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480 и US14/830336. Например, могут быть внесены мутации в домен CH3 на основе IgG1 человека и осуществлено встраивание различных пар аминокислотных замен в первый полипептид и второй полипептид, что позволяет этим двум цепям селективно гетеродимеризироваться друг с другом. Все положения аминокислотных замен, проиллюстрированных ниже, пронумерованы в соответствии с EU-индексом, как представлено у Kabat.

[00167] В одном сценарии аминокислотная замена в первом полипептиде обеспечивает замену исходной аминокислоты на более крупную аминокислоту, выбранную из аргинина (R), фенилаланина (F), тирозина (Y) или триптофана (W), и по меньшей мере одна аминокислотная замена во втором полипептиде обеспечивает замену исходной(-ых) аминокислоты(аминокислот) на более мелкую(-ие) аминокислоту(-ы), выбранную(-ые) из аланина (A), серина (S), треонина (T) или валина (V), вследствие чего более крупная аминокислотная замена (выступ) вмещается в пространство, образованное поверхностью более мелкой аминокислотной замены (впадину). Например, один полипептид может включать замену T366W, а другой может включать три замены, предусматривающие T366S, L368A и Y407V.

[00168] Вариабельный домен тяжелой цепи антитела по настоящему изобретению может быть необязательно связан с аминокислотной последовательностью, на по меньшей мере 90% идентичной константной области антитела, такой как константная область IgG, содержащая шарнирный домен, домены CH2 и CH3 с доменом CH1 или без него. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области на по меньшей мере 90% идентична константной области антитела человека, такой как константная область IgG1 человека, константная область IgG2, константная область IgG3 или константная область IgG4. В некоторых других вариантах осуществления аминокислотная последовательность константной области на по меньшей мере 90% идентична константной области антитела из организма другого млекопитающего, такого как кролик, собака, кошка, мышь или лошадь. Одна или

несколько мутаций могут быть включены в константную область при сравнении с константной областью IgG1 человека, например, в Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и/или K439. Иллюстративные замены включают, например, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D и K439E.

[00169] В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть внесены в CH1 константной области IgG1 человека, могут иметь место при аминокислоте V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 и/или V173. В определенных вариантах осуществления мутации, которые могут быть внесены в Cκ константной области IgG1 человека, могут иметь место при аминокислоте E123, F116, S176, V163, S174 и/или T164.

[00170] Аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих совокупностей замен, показанных в таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные аминокислотные замены

Совокупность	Первый полипептид	Второй полипептид
Совокупность 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
Совокупность 2	S364H/D401K	Y349T/T411E
Совокупность 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
Совокупность 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
Совокупность 5	S364E/T411E	Y349K/D401K
Совокупность 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
Совокупность 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
Совокупность 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
Совокупность 9	L368D/K370S	S364K
Совокупность 10	L368E/K370S	S364K
Совокупность 11	K360E/Q362E	D401K
Совокупность 12	L368D/K370S	S364K/E357L
Совокупность 13	K370S	S364K/E357Q
Совокупность 14	F405L	K409R

Совокупность	Первый полипептид	Второй полипептид
Совокупность 15	K409R	F405L

[00171] В качестве альтернативы аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих совокупностей замен, показанных в таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные аминокислотные замены

Совокупность	Первый полипептид	Второй полипептид
Совокупность 1	K409W	D399V/F405T
Совокупность 2	Y349S	E357W
Совокупность 3	K360E	Q347R
Совокупность 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
Совокупность 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
Совокупность 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

5

[00172] В качестве альтернативы аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих совокупностей замен, показанных в таблице 5.

Таблица 5. Иллюстративные аминокислотные замены

Совокупность	Первый полипептид	Второй полипептид
Совокупность 1	T366K/L351K	L351D/L368E
Совокупность 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
Совокупность 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
Совокупность 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E
Совокупность 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
Совокупность 6	E356K/D399K	K392D/K409D

10 [00173] В качестве альтернативы по меньшей мере одна аминокислотная замена в каждой полипептидной цепи может быть выбрана из указанных в таблице 6.

Таблица 6. Иллюстративные аминокислотные замены

Первый полипептид	Второй полипептид
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, K409F, K409W, T411D и T411E

[00174] В качестве альтернативы по меньшей мере одна аминокислотная замена может быть выбрана из следующей совокупности замен, указанных в таблице 7, где в положении(-ях), указанном(-ых) в колонке “Первый полипептид”, осуществлена(-ы) замена(-ы) на любую известную отрицательно заряженную аминокислоту, а в положении(-ях), указанном(-ых) в колонке “Второй полипептид”, осуществлена(-ы) замена(-ы) на любую известную положительно заряженную аминокислоту.

Таблица 7. Иллюстративные аминокислотные замены

Первый полипептид	Второй полипептид
K392, K370, K409 или K439	D399, E356 или E357

[00175] В качестве альтернативы по меньшей мере одна аминокислотная замена может быть выбрана из следующей совокупности, указанной в таблице 8, где в положении(-ях), указанном(-ых) в колонке “Первый полипептид”, осуществлена(-ы) замена(-ы) на любую известную положительно заряженную аминокислоту, а в положении(-ях), указанном(-ых) в колонке “Второй полипептид”, осуществлена(-ы) замена(-ы) на любую известную отрицательно заряженную аминокислоту.

Таблица 8. Иллюстративные аминокислотные замены

Первый полипептид	Второй полипептид
D399, E356 или E357	K409, K439, K370 или K392

[00176] В качестве альтернативы аминокислотные замены могут быть выбраны из следующих совокупностей, указанных в таблице 9.

Таблица 9. Иллюстративные аминокислотные замены

Первый полипептид	Второй полипептид
T350V, L351Y, F405A и Y407V	T350V, T366L, K392L и T394W

[00177] В качестве альтернативы или в дополнение структурная стабильность гетеромультимерного белка может быть увеличена путем введения S354C в любую из первой или второй полипептидной цепи и введения Y349C в противоположную полипептидную цепь, что обеспечивает образование искусственно созданного дисульфидного мостика на границе взаимодействия двух полипептидов.

[00178] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по положению T366, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой T366, L368 и Y407.

[00179] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой T366, L368 и Y407, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по положению T366.

[00180] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411.

[00181] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 и T411.

[00182] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой L351, D399, S400 и Y407, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела

отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой T366, N390, K392, K409 и T411.

[00183] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой T366, N390, K392, K409 и T411, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой L351, D399, S400 и Y407.

[00184] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Q347, Y349, K360 и K409, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Q347, E357, D399 и F405.

[00185] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Q347, E357, D399 и F405, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Y349, K360, Q347 и K409.

[00186] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой K370, K392, K409 и K439, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой D356, E357 и D399.

[00187] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой D356, E357 и D399, и при этом аминокислотная

последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой K370, K392, K409 и K439.

[00188] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность

5 одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой L351, E356, T366 и D399, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному

10 или нескольким положениям, представляющим собой Y349, L351, L368, K392 и K409.

[00189] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой Y349, L351, L368, K392 и K409, и при этом аминокислотная

15 последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 по одному или нескольким положениям, представляющим собой L351, E356, T366 и D399.

[00190] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой S354C, и при этом

20 аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой Y349C.

[00191] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность

25 одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой Y349C, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой S354C.

30 **[00192]** В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами K360E и K409W, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области

антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами O347R, D399V и F405T.

[00193] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами O347R, D399V и F405T, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами K360E и K409W.

[00194] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой T366W, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T366S, T368A и Y407V.

[00195] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T366S, T368A и Y407V, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменой T366W.

[00196] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, L351Y, F405A и Y407V, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, T366L, K392L и T394W.

[00197] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, T366L, K392L и T394W, и при этом аминокислотная последовательность другой полипептидной цепи константной области антитела отличается от аминокислотной последовательности константной области IgG1 заменами T350V, L351Y, F405A и Y407V.

[00198] Описанные выше мультиспецифические белки могут быть получены с использованием технологии рекомбинантной ДНК, хорошо известной специалисту в

данной области техники. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первую тяжелую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована в первый вектор экспрессии; вторая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вторую тяжелую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована во второй вектор экспрессии; третья последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая легкую цепь иммуноглобулина, может быть клонирована в третий вектор экспрессии; и первым, вторым и третьим векторами экспрессии можно совместно стабильно трансфицировать клетки-хозяева для обеспечения получения мультимерных белков.

[00199] Для достижения самого высокого выхода мультиспецифического белка можно исследовать различные соотношения первого, второго и третьего векторов экспрессии для определения оптимального соотношения для трансфекции клеток-хозяев. После трансфекции отдельные клоны могут быть выделены для создания банка клеток с использованием способов, известных в данной области техники, таких как предельное разведение, ELISA, FACS, микроскопия или Clonепix.

[00200] Клоны могут культивироваться в условиях, подходящих для масштабирования получения в биореакторе и поддержания экспрессии мультиспецифического белка. Мультиспецифические белки могут быть выделены и очищены с использованием способов, известных в данной области техники, включая центрифугирование, глубинную фильтрацию, лизис клеток, гомогенизацию, замораживание-оттаивание, аффинную очистку, гель-фильтрацию, ионообменную хроматографию, обменную хроматографию с гидрофобным взаимодействием и хроматографию со смешанным режимом.

(ii) Иллюстративные мультиспецифические связывающие белки

[00201] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий участок предусматривает фрагмент антитела, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий участок предусматривает одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который связывает NKG2D.

[00202] В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область 1 (CDR1), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, определяющую комплементарность область 2 (CDR2), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и определяющую

комплементарность область 3 (CDR3), которая содержала аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:191; и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101.

[00203] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, при этом первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:94, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98;

(b) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:94, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98; или

(c) вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:94, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[00204] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит второй антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, при этом второй антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

[00205] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит второй антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, при этом второй антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

[00206] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, при этом дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

[00207] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический белок содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, при этом дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(a) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

[00208] В определенных вариантах осуществления белок дополнительно содержит Fc-домен антитела.

[00209] В определенных вариантах осуществления Fc-домен антитела содержит домены человеческого антитела изотипа IgG1, представленные шарнирным доменом и CH2. В определенных вариантах осуществления Fc-домен содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1.

[00210] В определенных вариантах осуществления белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:161. В определенных вариантах осуществления белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 95% или на по меньшей мере 99% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162. В определенных вариантах осуществления белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162.

[00211] В определенных вариантах осуществления белок содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165. В определенных вариантах осуществления белок содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165. В определенных вариантах осуществления указанные полипептиды связаны, как представлено на фигуре 15.

[00212] В определенных вариантах осуществления полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

[00213] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок представляет собой белок 1 (проиллюстрированный на фиг. 1A), который используется в нескольких примерах. Белок 1 содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165. Полипептиды в белке 1 связаны, как представлено на фигуре 15.

[00214] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий участок белка, описанного в настоящем изобретении, представляет собой Fab-фрагмент, который связывает ВСМА. В определенных вариантах осуществления второй и дополнительный антигенсвязывающие участки мультиспецифического связывающего белка, описанного в данном документе, представляют собой Fab-фрагменты, которые связывают ВСМА.

[00215] В определенных вариантах осуществления второй и дополнительный антигенсвязывающие участки мультиспецифического связывающего белка, описанного в данном документе, представляют собой scFv, которые связывают ВСМА. В определенных вариантах осуществления переменный домен тяжелой цепи scFv, который связывает NKG2D, расположен на N-конце или C-конце переменного домена легкой цепи scFv. В определенных вариантах осуществления переменный домен легкой цепи расположен на N-конце переменного домена тяжелой цепи scFv, который связывает NKG2D.

[00216] В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16. В

определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser. В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с C-концом Fc-домена антитела или его части, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, посредством гибкого линкера, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:168. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер, связывающий C-конец Fc-домена с N-концом V_L-домена scFv, который связывает NKG2D (например, SEQ ID NO:98), характеризуется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:168. В определенных вариантах осуществления C-конец Fc-домена антитела связан с N-концом переменного домена легкой цепи scFv, который связывает NKG2D.

[00217] В определенных вариантах осуществления в пределах scFv, который связывает NKG2D, образован дисульфидный мостик между переменным доменом тяжелой цепи scFv и переменным доменом легкой цепи scFv. В определенных вариантах

осуществления дисульфидный мостик образован между C44 из варибельного домена тяжелой цепи и C100 из варибельного домена легкой цепи.

[00218] В определенных вариантах осуществления в пределах scFv, который связывает NKG2D, варибельный домен тяжелой цепи связан с варибельным доменом легкой цепи посредством гибкого линкера. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер содержит (GlyGlyGlyGlySer)_n ((G4S)_n; SEQ ID NO:198), где n представляет собой целое число в диапазоне 1-10. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:167.

[00219] В определенных вариантах осуществления второй и дополнительный антигенсвязывающие участки, представленные scFv, связаны с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser. В определенных вариантах осуществления второй и дополнительный антигенсвязывающие участки, представленные scFv, связаны с Fc-доменом антитела посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser.

[00220] В определенных вариантах осуществления дисульфидный мостик образован между варибельным доменом тяжелой цепи и варибельным доменом легкой цепи второго антигенсвязывающего участка и/или дополнительного антигенсвязывающего участка. В определенных вариантах осуществления дисульфидный мостик образован между C44 из варибельного домена тяжелой цепи и C100 из варибельного домена легкой цепи.

[00221] В определенных вариантах осуществления scFv, который связывает NKG2D, содержит варибельный домен легкой цепи, расположенный на N-конце варибельного домена тяжелой цепи, при этом варибельный домен легкой цепи связан с варибельным доменом тяжелой цепи scFv посредством гибкого линкера, содержащего аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:167, и scFv, который связывает NKG2D, связан с Fc-доменом антитела посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser.

[00222] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержащий первый антигенсвязывающий участок, предусматривающий scFv, который связывает NKG2D, содержит (а) варибельный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область 1 (CDR1), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, определяющую комплементарность область 2 (CDR2), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и определяющую

комплементарность область 3 (CDR3), которая содержала аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:191; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101;

(b) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101;

(с) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:95, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 97; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101;

(d) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:188, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:88, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189; и переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:91, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:92, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:93;

(е) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:185, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:104, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:192; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO:107, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:108, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:109;

(f) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит

5 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:185, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:72, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:159; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:75, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:76, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:77;

(g) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:186, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:80, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:187; и переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:83, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:84, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:85;

(h) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:194; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101;

(i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит
30 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит
аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:195; и вариабельный домен легкой
цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под
SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ
ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO:101;

(j) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:196; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101;

(k) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:101; или

(l) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:160; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101;

[00223] и второй и/или дополнительный антигенсвязывающий(-е) участок(-ки), который(-е) связывает(-ют) ВСМА, который(-е) содержит(-ат)

(а) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID

(f) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:115, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:116, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:117; и вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:120, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:121, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:122.

[00224] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162.

[00225] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, предусматривающую SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:163 и SEQ ID NO:165.

[00226] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162.

[00227] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162.

[00228] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 99% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162.

[00229] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 95% или на по меньшей мере 99% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162, и дополнительно предусматривает SEQ ID NO:163 и SEQ ID NO:165.

[00230] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который предусматривает фрагмент антитела, который

связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который предусматривает одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), который связывает NKG2D.

5 **[00231]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:94.

[00232] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[00233] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 5 98% или 99%) представляющий собой SEQ ID NO:169, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% 10 идентичный SEQ ID NO:169, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:169, 15 и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:169, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 20 мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:169, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[00234] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:171, и вариабельный домен легкой 25 цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% 30 идентичный SEQ ID NO:171, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%

идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:171, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98.

В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:171, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:171, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[00235] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:173, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:173, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%

идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:173, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98.

В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:173, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления

мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:173, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

- 5 **[00236]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой
- 10 цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%
- 15 идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98.
- 20 В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления
- 25 мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:175, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.
- [00237]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий
- 30 белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:177, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах

осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95%

идентичный SEQ ID NO:177, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%

5 идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления

мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:177, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98.

10 В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:177, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления

15 мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:177, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

[00238] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий

20 белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:179, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах

25 осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:179, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления

30 мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:179, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:98.

В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок,

описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:179, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:98. В определенных вариантах осуществления

- 5 мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:179, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

- [00239]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:152. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:152. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, который содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

[00240] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок,

который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:119. В определенных вариантах

- 5 осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:119. В определенных вариантах осуществления
- 10 мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:119. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок,
- 15 описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:119. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит
- 20 первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:119.

- [00241]** В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок,
- 25 который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:124, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:128. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном
- 30 документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:124, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:128. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит

первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:124,
и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:128.

В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок,

- 5 описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который
связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей
мере 99% идентичный SEQ ID NO:124, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей
мере 99% идентичный SEQ ID NO:128. В определенных вариантах осуществления
мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит
10 первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:124, и вариабельный домен
легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:128.

[00242] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий
белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок,

- 15 который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по
меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,
98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:132, и вариабельный домен легкой
цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:136. В определенных вариантах
осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном
20 документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА,
который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95%
идентичный SEQ ID NO:132, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%
идентичный SEQ ID NO:136. В определенных вариантах осуществления
мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит
25 первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:132,
и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:136.
В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок,
описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который
30 связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей
мере 99% идентичный SEQ ID NO:132, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей
мере 99% идентичный SEQ ID NO:136. В определенных вариантах осуществления
мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит
первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит

вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:132, и вариабельный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:136.

[00243] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий

белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок,

5 который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:140, и вариабельный домен легкой

цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:144. В определенных вариантах

осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном

10 документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА,

который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95%

идентичный SEQ ID NO:140, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95%

идентичный SEQ ID NO:144. В определенных вариантах осуществления

мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит

15 первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит

вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:140,

и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:144.

В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок,

описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который

20 связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по меньшей

мере 99% идентичный SEQ ID NO:140, и вариабельный домен легкой цепи, на по меньшей

мере 99% идентичный SEQ ID NO:144. В определенных вариантах осуществления

мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит

первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит

25 вариабельный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:140, и вариабельный домен

легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:144.

[00244] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий

белок, описанный в данном документе, содержит второй антигенсвязывающий участок,

который связывает ВСМА, который содержит вариабельный домен тяжелой цепи, на по

30 меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%,

98% или 99% идентичный) идентичный SEQ ID NO:114, и вариабельный домен легкой

цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:118. В определенных вариантах

осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном

документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА,

который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:114, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:118. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит

5 первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:114, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 98% идентичный SEQ ID NO:118. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который

10 связывает ВСМА, который содержит переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:114, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 99% идентичный SEQ ID NO:118. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит первый антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, который содержит

15 переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:114, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:118.

[00245] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, дополнительно содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА. В определенных вариантах

20 осуществления дополнительный антигенсвязывающий участок содержит те же CDR1, CDR2 и CDR3 переменного домена тяжелой цепи и те же CDR1, CDR2 и CDR3 переменного домена легкой цепи, что и второй антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА. В определенных вариантах осуществления дополнительный антигенсвязывающий участок содержит переменный домен тяжелой цепи, на по

25 меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный переменному домену тяжелой цепи второго антигенсвязывающего участка, который связывает ВСМА, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% (например, на по меньшей мере 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичный) идентичный переменному домену легкой цепи

30 второго антигенсвязывающего участка, который связывает ВСМА. В определенных вариантах осуществления дополнительный антигенсвязывающий участок содержит переменный домен тяжелой цепи, идентичный переменному домену тяжелой цепи второго антигенсвязывающего участка, который связывает ВСМА, и переменный домен

легкой цепи, идентичный вариабельному домену легкой цепи второго антигенсвязывающего участка, который связывает ВСМА.

[00246] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен антитела или его часть,

5 достаточную для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий участок, который связывает CD16. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен антитела. Fc-домен антитела может связывать CD16. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит

10 часть Fc-домена антитела, которая сохраняет аффинность связывания Fc-домена антитела в отношении CD16, *т. е.* достаточную для связывания CD16. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит третий антигенсвязывающий участок, который связывает CD16. В определенных вариантах осуществления третий антигенсвязывающий участок, который

15 связывает CD16, предусматривает Fab-фрагмент. В определенных вариантах осуществления третий антигенсвязывающий участок, который связывает CD16, предусматривает scFv.

[00247] В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания

20 CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16. В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела или его частью, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser. В определенных вариантах осуществления scFv, который

25 связывается с NKG2D, связан с C-концом Fc-домена антитела или его части, достаточной для связывания CD16, или третьим антигенсвязывающим участком, который связывает CD16, посредством гибкого линкера. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:168. В

определенных вариантах осуществления C-конец Fc-домена антитела или его части,

30 достаточной для связывания с CD16, или третий антигенсвязывающий участок, который связывает CD16, связаны с N-концом вариабельного домена легкой цепи scFv, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер, связывающий C-конец Fc-домена антитела или его части, достаточной для связывания CD16, или третий антигенсвязывающий участок, который связывает CD16, с N-концом

V_L-домена scFv, который связывает NKG2D (например, SEQ ID NO:98), характеризуется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:168.

[00248] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен антитела. В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела. В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с Fc-доменом антитела посредством шарнирного участка, содержащего Ala-Ser. В определенных вариантах осуществления scFv, который связывается с NKG2D, связан с C-концом Fc-домена антитела посредством гибкого линкера. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:167 или под SEQ ID NO:168. В определенных вариантах осуществления C-конец Fc-домена антитела связан с N-концом варибельного домена легкой цепи scFv, который связывает NKG2D. В определенных вариантах осуществления гибкий линкер, связывающий C-конец Fc-домена с N-концом V_L-домена scFv, который связывает NKG2D (например, SEQ ID NO:98), характеризуется аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO:167 или под SEQ ID NO:168.

[00249] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен антитела, содержащий домены человеческого антитела изотипа IgG1, представленные шарнирным доменом и CH2.

[00250] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере на 95% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере на 98% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную Fc-домену IgG1 человека. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-

домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную Fc-домену IgG1 человека. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 98% идентичную Fc-домену IgG1 человека. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную Fc-домену IgG1 человека и отличающуюся по одному или нескольким положениям, представляющим собой Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 и K439.

[00251] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен IgG1 человека, содержащий замены Q347R, D399V и F405T. Мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий замены Q347R, D399V и F405T, связанный с scFv, который связывает NKG2D.

[00252] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен IgG1 человека, содержащий замены K360E и K409W.

[00253] В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, содержит Fc-домен, содержащий замены K360E и K409W, связанный со вторым антигенсвязывающим участком.

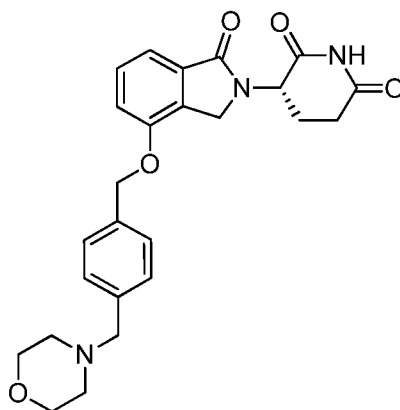
[00254] В определенных вариантах осуществления первый антигенсвязывающий участок связывается с NKG2D с K_D , составляющей от 2 до 120 нМ, как измерено посредством поверхностного плазмонного резонанса. В определенных вариантах осуществления мультиспецифический связывающий белок, описанный в данном документе, связывается с NKG2D с K_D , составляющей от 2 до 120 нМ, как измерено посредством поверхностного плазмонного резонанса.

5.3 Ибердомид (CC-220)

[00255] В одном аспекте ибердомид (CC-220) можно применять в видах комбинированного лечения, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (NK) клетке, как описано в разделе 5.1, в рамках

осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8. В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, описанным в разделе 5.2, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8.

[00256] В определенных вариантах осуществления ибердомид (регистрационный номер CAS 1323403-33-3) характеризуется следующей структурой:



[00257] В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, обозначается как (S)-3-(4-((4-(морфолинометил)бензил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, (3s)-3-[4-({4-[(морфолин-4-ил)метил]фенил} метокси)-1-оксо-1,3-дигидро-2h-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, (3S)-3-[7-[[4-(морфолин-4-илметил)фенил]метокси]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион, (S)-3-[4-(4-морфолин-4-ил-метилбензилокси)-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион или (3S)-3-[7-[[4-(морфолин-4-илметил)фенил]метокси]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион. Способы получения ибердомида описаны, например, в US 20110196150, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00258] В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, может находиться в форме гидрохлоридной соли. В определенных вариантах осуществления ибердомида гидрохлорид обозначается как (3S)-3-(4-{[4-(морфолин-4-илметил)бензил]окси}-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (1:1) или 2,6-пиперидиндион, 3-[1,3-дигидро-4-[[4-(4-морфолинилметил)фенил]метокси]-1-оксо-2H-изоиндол-2-ил]-, (3S)-, гидрохлорид (1:1).

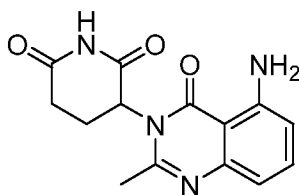
[00259] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, ибердомид, описанный в данном документе, может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах

осуществления. В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, могут активировать НК-клетки в большей степени, чем любой из белка и указанного ибердомида отдельно. В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в данном документе, могут активировать иммунную клетку, отличную от НК-клеток, в большей степени, чем любой из белка и указанного ибердомида отдельно. В определенных вариантах осуществления ибердомид, описанный в данном документе, может оказывать синергетический противораковый эффект совместно с белком, описанным в данном документе.

10 5.4 Авадомид (CC-122)

[00260] В одном аспекте авадомид (CC-122) можно применять в видах комбинированного лечения, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления авадомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (NK) клетке, как описано в разделе 5.1, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8. В определенных вариантах осуществления авадомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, описанным в разделе 5.2, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8.

[00261] В определенных вариантах осуществления авадомид (регистрационный номер CAS 1015474-32-4) характеризуется следующей структурой:



25 [00262] В определенных вариантах осуществления авадомид, описанный в данном документе, обозначается как 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-4H-хиназолин-3-ил)-пиперидин-2,6-дион или 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-дион.

[00263] В определенных вариантах осуществления авадомид, описанный в данном документе, может находиться в форме гидрохлоридной соли. В определенных вариантах осуществления авадомида гидрохлорид (регистрационный номер CAS 1398053-45-6)

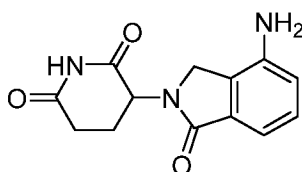
обозначается как 3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид, 2,6-пиперидиндион, 3-(5-амино-2-метил-4-оксо-3(4H-хиназолинил), гидрохлорид (1:1) или (3RS)-3-(5-амино-2-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пиперидин-2,6-диона моногидрохлорид.

- 5 **[00264]** Без ограничения какой-либо конкретной теорией, авадоимид, описанный в данном документе, может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенных вариантах осуществления авадоимид, описанный в данном документе, и белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, могут активировать NK-клетки в большей степени, чем любой из белка и указанного авадоимида отдельно. В
- 10 определенных вариантах осуществления авадоимид, описанный в данном документе, и белок, описанный в данном документе, могут активировать иммунную клетку, отличную от NK-клеток, в большей степени, чем любой из белка и указанного авадоимида отдельно. В определенных вариантах осуществления авадоимид, описанный в данном документе, может оказывать синергетический противораковый эффект совместно с белком,
- 15 описанным в данном документе.

5.5 Леналидомид

- [00265]** В одном аспекте леналидомид можно применять в видах комбинированного лечения, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления леналидомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком,
- 20 который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (NK) клетке, как описано в разделе 5.1, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8. В определенных вариантах осуществления леналидомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок,
- 25 который связывает NKG2D, описанным в разделе 5.2, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8.

[00266] В определенных вариантах осуществления леналидомид (регистрационный номер CAS 191732-72-6) характеризуется следующей структурой:



- 30 **[00267]** В определенных вариантах осуществления леналидомид, описанный в данном документе, обозначается как 3-(7-амино-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-

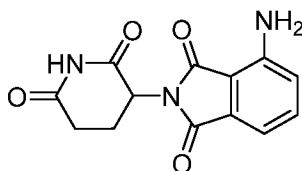
(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-(7-амино-3-оксо-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-(4-амино-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион, 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-дион, 3-(4-амино-1,3-дигидро-1-оксо-2h-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион, 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2,6-диоксопиперидин, 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2,6-пиперидиндион или 4-амино-2-(6-гидрокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидропиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он.

[00268] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, леналидомид, описанный в данном документе, может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенном варианте осуществления леналидомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, могут активировать НК-клетки в большей степени, чем любой из белка и указанного леналидомида отдельно. В определенных вариантах осуществления леналидомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в данном документе, могут активировать иммунную клетку, отличную от НК-клеток, в большей степени, чем любой из белка и указанного леналидомида отдельно. В определенных вариантах осуществления леналидомид, описанный в данном документе, может оказывать синергетический противораковый эффект совместно с белком, описанным в данном документе.

5.6 Помалидомид

[00269] В одном аспекте помалидомид можно применять в видах комбинированного лечения, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления помалидомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (НК) клетке, как описано в разделе 5.1, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8. В определенных вариантах осуществления помалидомид, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, описанным в разделе 5.2, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8.

[00270] В определенных вариантах осуществления помалидомид (регистрационный номер CAS 19171-19-8) характеризуется следующей структурой:



[00271] В определенных вариантах осуществления помалидомид, описанный в данном документе, обозначается как 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион, 3-амино-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фталимид, 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидинил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион, 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион, 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион, 3-амино-N-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фталамид, 3-аминофталимидоглутаримид, 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин, 4-амино-2-(2,6-диоксо(3-пиперидил))изоиндолин-1,3-дион, 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидинил)изоиндол-1,3-дион, 4-амино-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион или 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-дион.

[00272] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, помалидомид, описанный в данном документе, может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенном варианте осуществления помалидомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, могут активировать НК-клетки в большей степени, чем любой из белка и указанного помалидомида отдельно. В определенных вариантах осуществления помалидомид, описанный в данном документе, и белок, описанный в данном документе, могут активировать иммунную клетку, отличную от НК-клеток, в большей степени, чем любой из белка и указанного помалидомида отдельно. В определенных вариантах осуществления помалидомид, описанный в данном документе, может оказывать синергетический противораковый эффект совместно с белком, описанным в данном документе.

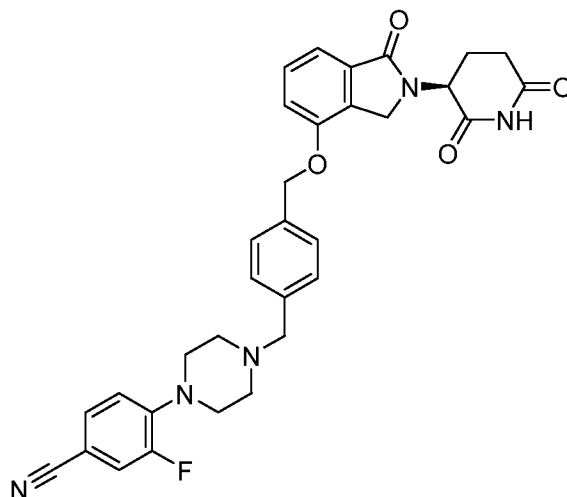
5.7 CC-92480

[00273] В одном аспекте CC-92480 можно применять в видах комбинированного лечения, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления CC-92480, описанный в данном документе, можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на естественной киллерной (НК) клетке, как описано в разделе 5.1, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8. В определенных вариантах осуществления CC-92480, описанный в данном документе,

можно вводить в комбинации с белком, который содержит антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, описанным в разделе 5.2, в рамках осуществления способов лечения, контроля и/или предупреждения рака, описанных в разделе 5.8.

[00274] В определенных вариантах осуществления СС-92480 (регистрационный номер

5 CAS 2259648-80-9) характеризуется следующей структурой:



[00275] В определенных вариантах осуществления СС-92480, описанный в данном документе, обозначается как (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил, 4-[4-[[4-
10 [[2-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-3H-изоиндол-4-ил]оксиметил]фенил]метил]пиперазин-1-ил]-3-фторбензонитрил или (83S)-12-фтор-71,82,86-триоксо-71,73-дигидро-6-окса-7(4,2)-изоиндола-2(1,4)-пиперазина-8(3)-пиперидина-1(1),4(1,4)-дibenзооктафан-14-карбонитрил.

[00276] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, СС-92480, описанный в
15 данном документе, может функционировать, как описано в приведенных ниже вариантах осуществления. В определенном варианте осуществления СС-92480, описанный в данном документе, и белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, могут активировать НК-клетки в большей степени, чем любой из белка и указанного СС-92480 отдельно. В
определенных вариантах осуществления СС-92480, описанный в данном документе, и
20 белок, описанный в данном документе, могут активировать иммунную клетку, отличную от НК-клеток, в большей степени, чем любой из белка и указанного СС-92480 отдельно. В определенных вариантах осуществления СС-92480, описанный в данном документе, может оказывать синергетический противораковый эффект совместно с белком, описанным в данном документе.

5.8 Способ лечения, контроля и/или предупреждения заболеваний

[00277] В данном документе предусмотрены способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающие введение субъекту терапевтически или

профилактически эффективной комбинации (а) белка, который содержит (i)

5 антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, как описано в разделе 5.1, и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480, описанных в разделах от 5.3 до 5.7. В данном документе также предусмотрены способы лечения, контроля и/или

10 предупреждения рака, включающие введение субъекту терапевтически или профилактически эффективной комбинации (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, как описано в разделе 5.2; и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480, описанных в разделах от 5.3 до 5.7.

[00278] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, и леналидомид, помалидомид, авадомид, ибердомид или СС-92480 могут оказывать синергетический противораковый эффект. В определенных вариантах

20 осуществления белок, описанный в данном документе, и леналидомид, помалидомид, авадомид, ибердомид или СС-92480 могут оказывать аддитивный противораковый эффект. В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, и леналидомид, помалидомид, авадомид, ибердомид или СС-92480 не оказывают антагонистического противоракового эффекта. Синергетический, аддитивный или

25 антагонистический эффект можно определять способами, известными в данной области техники, например, способами, основанными на уравнениях плеiotропного эффекта лекарственных средств и результатах количественного определения посредством показателя аддитивности (CI).

[00279] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, обеспечивают лечение рака у субъекта. В определенных вариантах

30 осуществления способы, предусмотренные в данном документе, обеспечивают контроль течения рака у субъекта. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате достижение выживаемости без прогрессирования (PFS). В определенных вариантах осуществления

способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате достижение бессобытийной выживаемости (EFS). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате достижение выживаемости без признаков заболевания (DFS).

- 5 **[00280]** В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении частоты полных ответов (CRR). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении выживаемости без прогрессирования (PFS). В определенных вариантах осуществления
- 10 способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении общей частоты ответов. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении частоты объективных ответов. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут
- 15 обеспечивать в результате улучшение в отношении бессобытийной выживаемости (EFS). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении выживаемости без признаков заболевания (DFS). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в
- 20 отношении общей выживаемости (OS). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате уменьшение неблагоприятных событий (AE). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении продолжительности ответа (DOR). В определенных вариантах
- 25 осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении времени до развития ответа (TTR). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном
- 30 документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении времени до прогрессирования (TTP). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут обеспечивать в результате улучшение в отношении времени до констатации неэффективности лечения (TTF). В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут

обеспечивать в результате улучшение в отношении частоты очень хороших частичных ответов или ответов, их превосходящих (VGPR). В определенных вариантах осуществления одно или несколько улучшений, описанных выше, представлены в сравнении с результатами, полученными при отсутствии лечения, при применении 5 способов лечения или контроля путем введения одного из средств из комбинации отдельно или существующих способов лечения рака.

[00281] В определенных вариантах осуществления, в которых заболевание, нарушение или состояние представляют собой множественную миелому, введение комбинации белка, описанного в данном документе, и леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида 10 или CC-92480 субъекту с множественной миеломой может обеспечить в результате улучшение в отношении ответа у субъекта с изменением его выраженности от отсутствия ответа (NR) до по меньшей мере частичного ответа (PR); от PR до по меньшей мере очень хорошего частичного ответа (VGPR); от VGPR до по меньшей мере полного ответа (CR) или от CR до строго полного ответа (sCR) по сравнению с введением указанного белка 15 или указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480 отдельно. В конкретных вариантах осуществления у указанного субъекта имел место рецидив после терапии указанным белком отдельно или указанными леналидомидом, помалидомидом, авадомидом, ибердомидом или CC-92480 отдельно. В конкретных вариантах осуществления у субъекта не достигался ответ на введение указанного белка 20 или указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480 и имело место улучшение до по меньшей мере PR после введения комбинации указанного белка и указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480, у субъекта достигался PR после введения указанного белка или указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480 и имело место улучшение до по 25 меньшей мере VGPR после введения комбинации указанного белка и указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480; у субъекта достигался VGPR после введения указанного белка или указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480 и имело место улучшение до по меньшей мере CR после введения комбинации указанного белка и указанных 30 леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида, или CC-92480; или у субъекта достигался CR после введения указанного белка или указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480 и имело место улучшение до по меньшей мере sCR после введения комбинации указанного белка и указанных леналидомида, помалидомида, авадомида, ибердомида или CC-92480.

[00282] В определенных вариантах осуществления, при их наличии, для определения ответа можно применять стандартизированные критерии. Подходящими считается ряд различных критериев ответа (например, критерии RECIST) (Therasse et al, J Natl Cancer Inst, 92: 205-16 (2000)). В определенных вариантах осуществления для определенных показаний (например, неходжкинской лимфомы) можно применять классификацию Лугано (например, Cheson et al, J Clin Oncol, 32(27):3059-3068 (2014)). В определенных вариантах осуществления для определенных показаний (например, множественной миеломы) конечная точка эффективности может основываться на критериях Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG). В определенных вариантах осуществления для определенных показаний (например, мантийноклеточной лимфомы) ответ можно определять на основе обзора радиографических снимков в соответствии с модифицированной версией критериев ответа, предложенной Международной рабочей группой по исследованию лимфомы (Cheson et al, J Clin Oncol, 17(4):1244 (1999)). В определенных вариантах осуществления для определенных показаний (например, фолликулярной лимфомы или лимфомы из клеток маргинальной зоны) эффективность может быть установлена в популяции с назначенным лечением (ИТТ) на основании выживаемости без прогрессирования с использованием критериев ответа, предложенных Международной рабочей группой (например, в соответствии с изменениями, внесенными в 2007 г.).

[00283] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут применяться для предупреждения рака у субъекта. В определенных вариантах осуществления способы могут применяться для предупреждения рака у здорового субъекта, у которого никогда не диагностировали рак. В определенных вариантах осуществления способы могут применяться для предупреждения рецидива рака у субъекта, перенесшего рак.

5.8.1 Заболевания

[00284] Способы могут применяться для лечения ряда различных видов рака. В некоторых вариантах осуществления клетки, пораженные раком, экспрессируют ВСМА. Способы лечения, контроля и/или предупреждения могут быть охарактеризованы в зависимости от рака, подлежащего лечению, контролю или предупреждению.

[00285] В определенных других вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, миелому, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина (HL) и макроглобулинемию Вальденстрема.

[00286] В определенных других вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому, такую как В-клеточная лимфома или Т-клеточная лимфома. В определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную лимфому, такую как диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, мантийноклеточная лимфома (MCL), В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны (MZL), первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома, фолликулярная крупноклеточная лимфома, нодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома Беркитта, лимфоплазмочитарная лимфома, интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома или первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС). В определенных других вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой Т-клеточную лимфому, такую как лимфобластная лимфома из предшественников Т-клеток, периферическая Т-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная лимфома из естественных киллерных клеток/Т-клеток, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома или периферическая Т-клеточная лимфома. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой классическую лимфому Ходжкина (cHL) или нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием. В определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфоматоидный гранулематоз, волосатоклеточный лейкоз, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому или плазмобластную лимфому. В определенных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток центра фолликула.

[00287] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому (MM), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз, виды В-клеточной лимфомы, хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) или острый миелоидный лейкоз (AML). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому

(CLL/SLL). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

[00288] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой

множественную миелому. В определенных вариантах осуществления рак представляет

5 собой мантийноклеточную лимфому (MCL). В определенных вариантах осуществления

рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL). В определенных вариантах

осуществления рак представляет собой лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL). В

определенных других вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую

лимфому. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой диффузную

10 В-клеточную лимфому. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой

диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL). В определенных вариантах

осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из В-клеток зародышевого центра

(GCB). В определенных вариантах осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из

активированных В-клеток (ABC).

15 **[00289]** Рак можно охарактеризовать по присутствию конкретного антигена,

экспрессируемого на поверхности раковой клетки. В определенных вариантах

осуществления раковая клетка в дополнение к BCMA экспрессирует одно или несколько

из следующего: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1,

IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB,

20 TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4 и/или PD1.

[00290] В определенных вариантах осуществления рак является впервые

диагностированным. В определенных вариантах осуществления способы,

предусмотренные в данном документе, могут применяться у субъекта, ранее не

подвергавшегося лечению, т. е. у субъекта, который еще не проходил лечения.

25 **[00291]** В определенных вариантах осуществления рак является рецидивирующим или

рефрактерным. В определенных вариантах осуществления у субъекта имела место

неэффективность по меньшей мере одной предшествующей терапии. В определенных

вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, могут

применяться у субъекта, у которого не имел место ответ на стандартное лечение.

30 **[00292]** В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется возрастом

менее чем 18 лет. В определенных вариантах осуществления субъект характеризуется

возрастом 18 лет или больше. В определенных вариантах осуществления способы могут

применяться для лечения субъекта независимо от возраста субъекта, хотя некоторые

заболевания или нарушения более распространены в определенных возрастных группах.

[00293] В определенных вариантах осуществления способы могут применяться для лечения субъекта, перенесшего хирургическое вмешательство в попытке лечения рассматриваемого заболевания или состояния, а также субъекта, таковому не подвергавшегося. Поскольку субъекты, страдающие от рака, характеризуются гетерогенными клиническими проявлениями и варьирующимися клиническими исходами, лечение, предоставляемое для субъекта, может варьироваться в зависимости от определенного для него прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без необоснованных экспериментов конкретные вторичные средства, типы хирургического вмешательства и типы стандартной терапии, не основанной на применении лекарственных средств, которые можно эффективно применять для лечения отдельного пациента, страдающего от рака.

5.8.2 Способы лечения, контроля или предупреждения

(i) Комбинации

[00294] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) ибердомида (CC-220).

[00295] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) авадомида (CC-122).

[00296] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) леналидомида.

[00297] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий

участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) помалидомида. В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, не включают введения IL-2.

- 5 **[00298]** В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) СС-92480.
- 10 **[00299]** В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) двух
- 15 средств, выбранных из ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида и СС-92480.
- [00300]** В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который
- 20 связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) трех средств, выбранных из ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида и СС-92480.
- [00301]** В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на
- 25 клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) ибердомида (СС-220).
- 30 **[00302]** В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на

клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) авадомида (СС-122).

[00303] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение

5 субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) леналидомида.

[00304] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или

10 предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) помалидомида. В

15 определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, не включают введения IL-2.

[00305] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение

20 субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) СС-92480.

[00306] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение

25 субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) двух средств, выбранных из ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида и СС-92480.

[00307] В определенных вариантах осуществления способы лечения, контроля и/или

30 предупреждения рака, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком, и (b) трех средств, выбранных из ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида и СС-92480.

[00308] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, дополнительно включают проведение терапии, стандартно применяемой для лечения или контроля течения рака. Примеры таких видов стандартной терапии включают без ограничения хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, гормональную терапию, терапию биологическими препаратами и иммунотерапию.

[00309] В определенных вариантах осуществления способы, предусмотренные в данном документе, дополнительно включают введение в комбинации или поочередно с терапевтически или профилактически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, например третьего средства. В определенных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой дексаметазон, ибердомид, авадомид, леналидомид, помалидомид или CC-92480.

(ii) Дозы

[00310] Количество (a) белка, описанного в разделе 5.1 или разделе 5.2, и (b) ибердомида (CC-220), авадомид (CC-122), леналидомида, помалидомида или CC-92480 может быть выбрано для достижения требуемого комбинированного терапевтического эффекта. В определенных вариантах осуществления комбинацию (a) белка, описанного в разделе 5.1 или разделе 5.2, и (b) ибердомида (CC-220), авадомид (CC-122), леналидомида, помалидомида или CC-92480 вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления, наряду с тем, что комбинацию вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве, как (a) белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, так и (b) ибердомид (CC-220), авадомид (CC-122), леналидомид, помалидомид или CC-92480 вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления, наряду с тем, что комбинация представлена в терапевтически или профилактически эффективном количестве, одно из (a) белка, описанного в разделе 5.1 или разделе 5.2, и (b) ибердомида (CC-220), авадомид (CC-122), леналидомида, помалидомида или CC-92480 вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления, наряду с тем, что комбинация представлена в терапевтически или профилактически эффективном количестве, ни (a) белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2, ни (b) ибердомид (CC-220), авадомид (CC-122), леналидомид, помалидомид, CC-92480 отдельно не вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве.

[00311] В определенных вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В

определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, вводится посредством внутривенного, внутриартериального, внутривентриального, внутримышечного, подкожного, внутривентриального, интратекального или внутримышечного пути введения, или путем перфузии через катетер, или путем прямой
5 внутримышечной инъекции.

[00312] В определенных вариантах осуществления белок вводится один или несколько раз ежедневно, еженедельно, ежемесячно или ежегодно или даже один раз в 2-20 лет. В определенных вариантах осуществления белок вводится в определенные дни в рамках 28-дневного цикла.

10 **[00313]** В определенных вариантах осуществления белок вводится в количестве от приблизительно 0,005 мг до приблизительно 5000 мг в день, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 4000 мг в день, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3000 мг в день, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2000 мг в день, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 900 мг
15 в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 800 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 700 мг в день, от приблизительно 1 мг до приблизительно 600 мг в день, от приблизительно 2 мг до приблизительно 500 мг в день, от приблизительно 5 мг до приблизительно 400 мг в день, от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг в день, от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг в день или от приблизительно 20 мг
20 до приблизительно 100 мг в день.

[00314] В определенных вариантах осуществления белок вводится в количествах в расчете на вес тела. Иллюстративные количества в расчете на вес тела составляют от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 100 мг на кг веса тела, как например от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 100 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до
25 приблизительно 50 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 10 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,01 мкг до приблизительно 0,1 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 100 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,1
30

мкг до приблизительно 10 мкг/кг веса тела, от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 1 мкг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 100 мкг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 50 мкг/кг веса тела, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мкг/кг веса тела, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 50 мкг/кг веса тела, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 50 мкг до приблизительно 100 мкг/кг веса тела, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 1 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг/кг веса тела, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг/кг веса тела, от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг/кг веса тела и от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг/кг веса тела.

[00315] В определенных вариантах осуществления ибердомид (СС-220) вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В предпочтительных вариантах осуществления ибердомид вводится в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день. В предпочтительных вариантах осуществления ибердомид вводится в определенные дни в рамках 28-дневного цикла, например, в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла. В предпочтительных вариантах осуществления ибердомид вводится перорально. В определенных вариантах осуществления ибердомид вводится в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о получении, введении и хранении.

[00316] В определенных вариантах осуществления авадомид (СС-122) вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В определенных

вариантах осуществления авадомид вводится в количестве от приблизительно 2 мг до приблизительно 50 мг в день. В предпочтительных вариантах осуществления авадомид вводится в количестве приблизительно 2 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 4 мг и приблизительно 5 мг в день. В предпочтительных вариантах осуществления авадомид вводится в определенные дни в рамках 7-дневного цикла, например, в дни 1-5 в рамках 7-дневного цикла. В предпочтительных вариантах осуществления авадомид вводится в определенные дни в рамках 28-дневного цикла, например, в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла. В предпочтительных вариантах осуществления авадомид вводится перорально. В определенных вариантах осуществления авадомид вводится в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о получении, введении и хранении.

[00317] В определенных вариантах осуществления леналидомид вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В предпочтительных вариантах осуществления леналидомид вводится в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 25 мг в день. В предпочтительных вариантах осуществления леналидомид вводится в определенные дни в рамках 28-дневного цикла, например, в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла. В предпочтительных вариантах осуществления леналидомид вводится перорально. В определенных вариантах осуществления леналидомид вводится в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о получении, введении и хранении, например, в соответствии с этикеткой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для REVLIMID®.

[00318] В определенных вариантах осуществления помалидомид вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид вводится в количестве от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 мг в день. В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид вводится в определенные дни в рамках 28-дневного цикла, например, в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла. В предпочтительных вариантах осуществления помалидомид вводится перорально. В определенных вариантах осуществления помалидомид вводится в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о получении, введении и хранении, например, в соответствии с этикеткой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для POMALYST®.

[00319] В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в количестве приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,8 мг или приблизительно 1 мг один раз в день. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в течение 21-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в течение 28-дневного цикла. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в течение 21-дневного цикла с цикла 1 по цикл 8 и в течение 28-дневного цикла с цикла 9 и далее. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в течение 7 дней с последующими 7 днями перерыва во введении, в течение 14 дней с последующими 7 днями перерыва во введении или в течение 21 дня с последующими 7 днями перерыва во введении. В предпочтительных вариантах осуществления СС-92480 вводится перорально. В определенных вариантах осуществления СС-92480 вводится в соответствии с утвержденной на местном уровне этикеткой или аптечным руководством, содержащим информацию о получении, введении и хранении.

[00320] В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают введение дексаметазона. В определенных вариантах осуществления рекомендуемый диапазон суточных доз дексаметазона применительно к состояниям, описанным в данном документе, находится в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 100 мг в день, предпочтительно предоставляемых в виде разовой дозы один раз в день или в виде разделенных доз, вводимых на протяжении дня. В некоторых вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг в день. В других вариантах осуществления дозировка находится в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 20 мг в день. Конкретные дозы включают 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг в день.

(iii) Введение

[00321] Относительные временные рамки введения (а) белка, описанного в разделе 5.1 или разделе 5.2, и (b) ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида,

помалидомида или СС-92480, описанных в разделах 5.3-5.7, необязательно с любым дополнительным средством, можно выбирать для достижения требуемого комбинированного терапевтического эффекта. Например, при введении средства комбинированной терапии субъекту, нуждающемуся в таком введении, терапевтические средства в комбинации или фармацевтическая композиция или композиции, содержащие терапевтические средства, могут вводиться в любом порядке, таком как, например, введение, осуществляемое последовательно, параллельно, совместно, одновременно и т. п. Кроме того, например, белок может вводиться в то время, когда (b) ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид, помалидомид или СС-92480 оказывают свой профилактический или терапевтический эффект, или наоборот. Специалисты средней квалификации в данной области техники могут оценить значения частоты повторяющегося введения дозы на основании измеренных значений времени нахождения и концентраций нацеливаемых конструкции или комплекса в физиологических жидкостях или тканях организма.

[00322] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, вводится один раз в день в период от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В определенных вариантах осуществления белок вводится один раз в день в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель.

[00323] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, вводится ежедневно. Используемые в данном документе термины “ежедневно” или “в день” предназначены для обозначения того, что средство вводится один раз в день или более чем один раз в день.

[00324] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, вводится параллельно с одним или несколькими дополнительными средствами, до их введения (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель) или после их введения (например, по прошествии 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 часа, 2 часов, 4 часов, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 96 часов, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель или 16 недель). В определенных вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид, помалидомид или СС-92480. В определенных

вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами также может вводиться по графику чередующегося введения доз с периодом, не предусматривающим осуществление введения, или без него (например, в определенные дни графика терапевтическое средство не вводится). В определенных вариантах осуществления введение белка, описанного в

5 данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами включает без ограничения последовательное введение и совместное введение.

5.9 Композиции и/или составы

[00325] В другом аспекте в данном документе также предусмотрены композиции и/или

10 составы, содержащие белок, описанный в разделе 5.1 или разделе 5.2. Также в данном документе предусмотрены композиции и/или составы, содержащие ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид, помалидомид и СС-92480, описанные в разделах 5.3-5.7.

[00326] Композиция может быть составлена для применения в ряде различных систем

15 доставки лекарственных средств. Одно или несколько физиологически приемлемых вспомогательных веществ или носителей также могут быть включены в композицию для обеспечения надлежащего состава. Подходящие составы для применения в настоящем изобретении представлены в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985. Краткий обзор способов доставки

20 лекарственных средств см., например, в Langer R, *Science* 249:1527-1533, 1990.

[00327] Состав для внутривенной доставки лекарственного средства по настоящему изобретению может содержаться в пакете, шприце-ручке или шприце. В определенных вариантах осуществления пакет может быть соединен с каналом, предусматривающим трубку и/или иглу. В определенных вариантах осуществления состав может являться

25 лиофилизированным составом или жидким составом. В определенных вариантах осуществления состав может являться высушенным путем сублимационной сушки (лиофилизированным) и содержаться в приблизительно 12-60 флаконах. В определенных вариантах осуществления состав может являться высушенным путем сублимационной сушки, и в одном флаконе может содержаться 45 мг высушенного путем сублимационной

30 сушки состава. В определенных вариантах осуществления в одном флаконе может содержаться от приблизительно 40 мг до приблизительно 100 мг высушенного путем сублимационной сушки состава. В определенных вариантах осуществления высушенный путем сублимационной сушки состав из 12, 27 или 45 флаконов объединяют с получением терапевтической дозы белка в составе лекарственного средства для внутривенного

введения. В определенных вариантах осуществления состав может являться жидким составом и храниться в количестве от приблизительно 250 мг/флакон до приблизительно 1000 мг/флакон. В определенных вариантах осуществления состав может являться жидким составом и храниться в количестве приблизительно 600 мг/флакон. В

5 определенных вариантах осуществления состав может являться жидким составом и храниться в количестве приблизительно 250 мг/флакон.

[00328] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, может находиться в жидком водном фармацевтическом составе, содержащем терапевтически или профилактически эффективное количество белка в забуференном
10 растворе, обеспечивающем образование состава.

[00329] Эти композиции могут быть стерилизованы посредством стандартных методик стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Полученные водные растворы могут быть упакованы для применения в своем исходном виде или лиофилизированы, при этом перед введением лиофилизированный препарат объединяют
15 со стерильным водным носителем. Значение pH препаратов, как правило, будет составлять от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 или от 6 до 8 и наиболее предпочтительно от 7 до 8, как например от 7 до 7,5. Полученные композиции в твердой форме могут быть упакованы в виде нескольких единиц с однократной дозой, каждая из которых содержит фиксированное количество вышеупомянутого средства или средств.
20 Композиция в твердой форме также может быть упакована в контейнер для обеспечения адаптируемого количества продукта.

[00330] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен состав с увеличенным сроком годности, содержащий белок по настоящему изобретению в комбинации с маннитом, моногидратом лимонной кислоты, цитратом
25 натрия, дигидратом динатрийфосфата, дигидратом дигидрофосфата натрия, хлоридом натрия, полисорбатом 80, водой и гидроксидом натрия.

[00331] В определенных вариантах осуществления предусматривается полученный водный состав, содержащий белок по настоящему изобретению в pH-буферном растворе. Буфер по настоящему изобретению может характеризоваться значением pH в диапазоне
30 от приблизительно 4 до приблизительно 8, например, от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,5, или может характеризоваться значением pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,2. Предусматривается, что диапазоны, промежуточные по отношению к указанным выше значениям pH, также являются частью настоящего изобретения. Например,

предусматривается, что включены диапазоны значений, в которых используется комбинация любых из приведенных выше значений в качестве верхнего и/или нижнего пределов. Примеры буферов, которые будут обеспечивать контроль pH в этом диапазоне, включают буферы на основе ацетата (например, ацетата натрия), сукцината (как например сукцината натрия), глюконата, гистидина, цитрата и другой органической кислоты.

[00332] В определенных вариантах осуществления состав включает буферную систему, которая содержит цитрат и фосфат для поддержания pH в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 8. В определенных вариантах осуществления диапазон значений pH может составлять от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,0 или от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,5 или предусматривается значение в диапазоне значений pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,2. В определенных вариантах осуществления буферная система содержит моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия, дигидрат динатрийфосфата и/или дигидрат дигидрофосфата натрия. В определенных вариантах осуществления буферная система содержит лимонную кислоту в концентрации приблизительно 1,3 мг/мл (например, 1,305 мг/мл), цитрат натрия в концентрации приблизительно 0,3 мг/мл (например, 0,305 мг/мл), дигидрат динатрийфосфата в концентрации приблизительно 1,5 мг/мл (например, 1,53 мг/мл), дигидрат дигидрофосфата натрия в концентрации приблизительно 0,9 мг/мл (например, 0,86) и хлорид натрия в концентрации приблизительно 6,2 мг/мл (например, 6,165 мг/мл). В определенных вариантах осуществления буферная система содержит лимонную кислоту в концентрации 1-1,5 мг/мл, цитрат натрия в концентрации от 0,25 до 0,5 мг/мл, дигидрат динатрийфосфата в концентрации от 1,25 до 1,75 мг/мл, дигидрат дигидрофосфата натрия в концентрации от 0,7 до 1,1 мг/мл и хлорид натрия в концентрации от 6,0 до 6,4 мг/мл. В определенных вариантах осуществления значение pH состава регулируют с помощью гидроксида натрия.

[00333] В состав также может быть включен полиол, который действует как средство, регулирующее тоничность, и может стабилизировать белок. Полиол добавляется в состав в количестве, которое может варьироваться в соответствии с требуемой изотоничностью состава. В определенных вариантах осуществления водный состав может являться изотоническим. Количество добавляемого полиола также может изменяться в зависимости от молекулярного веса полиола. Например, может быть добавлено меньшее количество моносахарида (например, маннита) по сравнению с дисахаридом (таким как трегалоза). В определенных вариантах осуществления полиол, который может применяться в составе в качестве средства, поддерживающего тоничность, представляет собой маннит. В

определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 20 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять от приблизительно 7,5 до 15 мг/мл. В

определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять

5 приблизительно 10-14 мг/мл. В определенных вариантах осуществления концентрация маннита может составлять приблизительно 12 мг/мл. В определенных вариантах осуществления в состав может быть включен полиол сорбит.

[00334] В состав также могут быть добавлены детергент или поверхностно-активное вещество. Примеры детергентов включают неионогенные детергенты, такие как

10 полисорбаты (например, полисорбаты 20, 80 и т. д.) или полуксамеры (например, полуксамер 188). Количество добавляемого детергента таково, что оно уменьшает агрегацию составленного антитела, и/или сводит к минимуму образование твердых частиц в составе, и/или уменьшает адсорбцию. В определенных вариантах осуществления состав может содержать поверхностно-активное вещество, которое представляет собой

15 полисорбат. В определенных вариантах осуществления состав может содержать детергент полисорбат 80 или твин 80. Твин 80 представляет собой термин, применяемый для описания полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеата (см Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th ed., 1996). В определенных вариантах осуществления состав может содержать полисорбат 80 в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до

20 приблизительно 10 мг/мл или от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 5 мг/мл. В определенных вариантах осуществления в состав может быть добавлено приблизительно 0,1% полисорбата 80.

[00335] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, составлен в виде жидкого состава. Жидкий состав может быть представлен в

25 концентрации 10 мг/мл во флаконах 50R I типа в соответствии с USP/Евр. фарм., закрытых резиновой пробкой и герметично запечатанных алюминиевым обжимным колпачком. Пробка может быть изготовлена из эластомера, соответствующего стандартам USP и Евр. фарм. В определенных вариантах осуществления флаконы могут быть

30 заполнены 61,2 мл раствора белкового продукта, чтобы обеспечить извлекаемый объем, составляющий 60 мл. В определенных вариантах осуществления жидкий состав может быть разбавлен с помощью 0,9% солевого раствора.

[00336] В определенных вариантах осуществления жидкий состав по настоящему изобретению может быть получен в виде раствора с концентрацией 10 мг/мл в комбинации с сахаром, представленным в количестве на уровнях, обеспечивающих

стабилизацию. В определенных вариантах осуществления жидкий состав может быть получен в водном носителе. В определенных вариантах осуществления стабилизатор может быть добавлен в количестве, не превышающем то, которое может привести к нежелательной или непригодной для внутривенного введения вязкости. В определенных вариантах осуществления сахар может быть представлен дисахаридами, например, сахарозой. В определенных вариантах осуществления жидкий состав может также содержать одно или несколько из буферного средства, поверхностно-активного вещества и консерванта.

[00337] В определенных вариантах осуществления значение pH жидкого состава можно задать с помощью добавления фармацевтически приемлемых кислоты и/или основания. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемой кислотой может являться хлористоводородная кислота. В определенных вариантах осуществления основание может представлять собой гидроксид натрия.

[00338] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном документе, может быть дезамидирован. В определенных вариантах осуществления дезамидирование может происходить во время ферментации, сбора/осветления клеток, очистки, хранения лекарственного вещества/лекарственного продукта и во время анализа образца.

[00339] В определенных вариантах осуществления жидкий состав по настоящему изобретению может подвергаться консервации в условиях, характеризующихся pH и влажностью, которые обеспечивают предупреждение дезаминирования белкового продукта.

[00340] Водный носитель, представляющий интерес в данном документе, является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и пригодным для получения жидкого состава. Иллюстративные носители включают стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), pH-буферный раствор (например, фосфатно-солевой буфер), стерильный солевой раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

[00341] Консервант может быть необязательно добавлен в составы, представленные в данном документе, для снижения бактериальной активности. Добавление консерванта может, например, способствовать получению состава для многократного применения (многодозового).

[00342] Внутривенное введение (IV) составов может являться предпочтительным путем введения в конкретных случаях, как например если пациент находится в больнице после

трансплантации, получая все лекарственные средства IV путем. В определенных вариантах осуществления жидкий состав перед введением разбавляют с помощью 0,9% раствора хлорида натрия. В определенных вариантах осуществления разведенный лекарственный продукт для инъекции является изотоническим и подходит для введения
5 путем внутривенной инфузии.

[00343] В определенных вариантах осуществления соль или буферные компоненты могут быть добавлены в количестве от 10 мМ до 200 мМ. Соли и/или буферы являются фармацевтически приемлемыми и получены из различных известных кислот (неорганических и органических) с использованием “образующих основания” металлов или аминов. В определенных вариантах осуществления буфер может представлять собой
10 фосфатный буфер. В определенных вариантах осуществления буфер может быть представлен глицинатным, карбонатным, цитратным буферами, в случае которых в качестве противоиона могут служить ионы натрия, калия или аммония.

[00344] Консервант может быть необязательно добавлен в составы, представленные в
15 данном документе, для снижения бактериальной активности. Добавление консерванта может, например, способствовать получению состава для многократного применения (многодозового).

[00345] Водный носитель, представляющий интерес в данном документе, является фармацевтически приемлемым (безопасным и нетоксичным для введения человеку) и
20 пригодным для получения жидкого состава. Иллюстративные носители включают стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), pH-буферный раствор (например, фосфатно-солевой буфер), стерильный солевой раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

[00346] В определенных вариантах осуществления белок, предусмотренный в данном
25 документе, может находиться в лиофилизированном составе, содержащем белки и лиопротектор. Лиопротектор может быть представлен сахаром, например, дисахаридами. В определенных вариантах осуществления лиопротектор может представлять собой сахарозу или мальтозу. Лиофилизированный состав может также содержать одно или несколько из буферного средства, поверхностно-активного вещества, объемообразующего
30 средства и/или консерванта.

[00347] Количество сахарозы или мальтозы, применимое для стабилизации лиофилизированного лекарственного продукта, может быть представлено в весовом соотношении белка и сахарозы или мальтозы, составляющем по меньшей мере 1:2. В

определенных вариантах осуществления весовое соотношение белка и сахарозы или мальтозы может составлять от 1:2 до 1:5.

[00348] В определенных вариантах осуществления значение pH состава до лиофилизации можно задать с помощью добавления фармацевтически приемлемых кислоты и/или основания. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемой кислотой может являться хлористоводородная кислота. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемое основание может представлять собой гидроксид натрия.

[00349] Перед лиофилизацией значение pH раствора, содержащего белок по настоящему изобретению, можно доводить до значения от 6 до 8. В определенных вариантах осуществления диапазон значений pH для лиофилизированного лекарственного продукта может составлять от 7 до 8.

[00350] В определенных вариантах осуществления соль или буферные компоненты могут быть добавлены в количестве от 10 mM до 200 mM. Соли и/или буферы являются фармацевтически приемлемыми и получены из различных известных кислот (неорганических и органических) с использованием “образующих основания” металлов или аминов. В определенных вариантах осуществления буфер может представлять собой фосфатный буфер. В определенных вариантах осуществления буфер может быть представлен глицинатным, карбонатным, цитратным буферами, в случае которых в качестве противоиона могут служить ионы натрия, калия или аммония.

[00351] В определенных вариантах осуществления может быть добавлено “объемообразующее средство”. “Объемообразующее средство” представляет собой соединение, которое добавляет лиофилизированной смеси массу и способствует формированию физической структуры лиофилизата (например, облегчает получение по сути однородного лиофилизата, который сохраняет открытопористую структуру). Иллюстративные объемообразующие средства включают маннит, глицин, полиэтиленгликоль и сорбит. Лиофилизированные составы по настоящему изобретению могут содержать такие объемообразующие средства.

[00352] Консервант может быть необязательно добавлен в составы, представленные в данном документе, для снижения бактериальной активности. Добавление консерванта может, например, способствовать получению состава для многократного применения (многодозового).

[00353] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный лекарственный продукт может быть восстановлен с помощью водного носителя. Водный носитель,

представляющий интерес в данном документе, является фармацевтически приемлемым (например, безопасным и нетоксичным для введения человеку) и пригодным для получения жидкого состава после лиофилизации. Иллюстративные растворители включают стерильную воду для инъекций (SWFI), бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), pH-буферный раствор (например, забуференный фосфатом солевой раствор), стерильный солевой раствор, раствор Рингера или раствор декстрозы.

[00354] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный лекарственный продукт по настоящему изобретению восстанавливают либо в стерильной воде для инъекций, USP (SWFI), либо 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций, USP. Во время восстановления лиофилизированный порошок растворяется в растворе.

[00355] В определенных вариантах осуществления лиофилизированный белковый продукт по настоящему изобретению восстанавливают в приблизительно 4,5 мл воды для инъекций и разбавляют 0,9% солевым раствором (раствором хлорида натрия).

[00356] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться с целью получения количества активного ингредиента, которое эффективно для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом без токсичности для пациента.

[00357] Конкретная доза может представлять собой единую дозу для каждого пациента, например, 50-5000 мг белка. В качестве альтернативы доза для пациента может быть индивидуально подобрана на основе примерного веса тела или площади поверхности тела пациента. Другие факторы при определении подходящей дозировки могут включать заболевание или состояние, подлежащие лечению или предупреждению, тяжесть заболевания, способ введения, а также возраст, пол и состояние здоровья пациента.

Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей дозировки для лечения, рутинно проводится специалистами в данной области техники, особенно с учетом информации о дозировке и анализов, раскрытых в данном документе. Дозировка также может быть определена посредством применения известных анализов для определения дозировок, применяемых в сочетании с соответствующими данными по дозе-ответу. Индивидуальная дозировка для пациента может быть скорректирована по мере мониторинга течения заболевания. Уровни нацеливаемой конструкции или комплекса в крови пациента могут быть измерены, чтобы увидеть, нужно ли корректировать дозу для достижения или поддержания эффективной концентрации. Фармакогеномика может применяться для определения того, какие нацеливаемые

конструкции и/или комплексы и их дозы с большей вероятностью будут эффективны для данного индивидуума (Schmitz et al, Clinica Chimica Acta 308: 43-53 (2001); Steimer et al, Clinica Chimica Acta 308: 33-41 (2001)).

[00358] В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы,

5 содержащие белок, описанный в данном документе, дополнительно содержат дополнительное средство. В других вариантах осуществления белок, описанный в данном документе, может находиться в композиции и/или составе, являющихся отдельными от композиции и/или состава, содержащих дополнительное средство. В определенных вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой ибердомид (СС-10 220), авадомид (СС-122), леналидомид, помалидомид или СС-92480.

[00359] В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы, содержащие ибердомид, описываются в утвержденной на местном уровне этикетке или в аптечном руководстве, содержащих информацию о получении, введении и хранении.

[00360] В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы, 15 содержащие авадомид, описываются в утвержденной на местном уровне этикетке или в аптечном руководстве, содержащих информацию о получении, введении и хранении.

[00361] В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы, содержащие леналидомид, описываются в утвержденной на местном уровне этикетке или в аптечном руководстве, содержащих информацию о получении, введении и хранении, 20 например, в соответствии с этикеткой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для REVLIMID®.

[00362] В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы, содержащие помалидомид, описываются в утвержденной на местном уровне этикетке или в аптечном руководстве, содержащих информацию о получении, введении и хранении, 25 например, в соответствии с этикеткой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для POMALYST®.

5.10 Анализы

[00363] Специалист средней квалификации в данной области техники может применять анализы, описанные в данном документе, и/или методики, известные в данной области 30 техники, для исследования композиций и способов, описанных в данном документе, например, для оценки белка, описанного в разделе 5.1 или разделе 5.2, и/или ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида и СС-92480, описанных в разделах 5.3-5.7. Примеры, представленные в разделе 6, также более подробно демонстрируют то, каким образом могут применяться такие анализы.

5.10.1 Анализ посредством проточной цитометрии

[00364] Анализ посредством проточной цитометрии может применяться для идентификации популяций клеток. В частности, анализ посредством проточной цитометрии может применяться для оценки активации NK- и Т-клеток. Например, процент NK-клеток может анализироваться посредством проточной цитометрии с гейтированием по живым CD3-CD19-CD14-CD56+CD16+ NK-клеткам.

5.10.2 *In vitro* и/или *ex vivo* анализы лизиса, опосредованного иммунными клетками

[00365] *In vitro* и/или *ex vivo* анализы могут применяться для оценки способности белка, описанного в данном документе, отдельно, ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 отдельно или комбинации белка и ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 опосредовать и/или усиливать лизис клеток-мишеней, опосредуемый иммунными клетками, например лизис раковых клеток, опосредованный NK-клетками. Значения EC_{50} могут быть рассчитаны на основе титрования концентраций для использования при лечении. Можно оценить максимальный лизис. Синергетический эффект также можно оценить в клеточных анализах *in vitro*.

[00366] Например, анализы цитотоксичности *ex vivo* и антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) могут применяться для оценки эффективности белка, описанного в данном документе, отдельно, ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480 отдельно или комбинации белка и ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида, помалидомида или СС-92480.

5.10.3 Исследования на животных

[00367] В моделях на животных с раком могут применяться *in vivo* исследования на животных для оценки противоракового эффект белка, описанного в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, описанными в данном документе. Иллюстративные модели на животных включают без ограничения модели диссеминированных опухолей и модели рака крови. Иллюстративные виды включают без ограничения мышей, крыс, рыбок-зебр, кроликов, собак, кошек, приматов, отличных от человека, и свиней.

5.10.4 Клинические исследования

[00368] Клинические исследования могут применяться для оценки способов лечения, контроля и предупреждения рака у субъекта с применением белка, описанного в данном

документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, описанными в данном документе.

[00369] Могут оцениваться первичные и вторичные показатели исходов, которые были известны или применялись в данной области техники, в отношении конкретных показаний. Например, при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) первичные показатели исходов могут включать максимальную переносимую дозу/максимально вводимую дозу (MTD/MAD), частоту дозолимитирующих токсических эффектов (DLT), ассоциированную с добавлением одного средства к другому средству, частоту полных ответов (CRR), процент участников, у которых имеет место полный ответ (CR), характеризующийся отрицательными результатами позитронно-эмиссионной томографии (PET), тогда как вторичные показатели исходов могут включать общий уровень ответа, процент участников, у которых имело место достижение PR или CR в соответствии с критериями Лугано, общую частоту ответа по предиктивной генной сигнатуре, выживаемость без прогрессирования (PFS), бессобытийную выживаемость (EFS), общую выживаемость (OS) и неблагоприятные события (AE). При лечении рецидивирующих/рефрактерных В-клеточных злокачественных новообразований первичные показатели исходов могут включать частоту дозолимитирующих токсических эффектов и частоту полных ответов (CRR); тогда как вторичные показатели исходов могут включать выживаемость без прогрессирования (PFS), общую выживаемость (OS), общую частоту ответов, продолжительность ответа (DOR), бессобытийную выживаемость (EFS), фармакокинетические параметры (например, C_{max} , T_{max} и AUC), качество жизни, связанное с состоянием здоровья, процедуры оценки качества жизни и неблагоприятные события (AE). При лечении множественной миеломы первичные показатели исходов могут включать максимально переносимую дозу (MTD) и общую частоту ответов; тогда как вторичные показатели исходов могут включать общую частоту ответов, время до развития ответа (TTR), продолжительность ответа (DOR), фармакокинетические параметры (например, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, CL_{ss}/F , V_{ss}/F и AUC), выживаемость без прогрессирования (PFS), общую выживаемость (OS), частоту очень хороших частичных ответов или ответов, их превосходящих (VGPR), и неблагоприятные события (AE).

6. ПРИМЕРЫ

6.1 Пример 1. Разрушение Aiolos и Ikaros, опосредованное ибердомидом (CC-220), авадомидом (CC-122) и леналидомидом, в первичных НК-клетках

[00370] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от здоровых доноров ($n=7$) обрабатывали титрами доз ибердомида, авадомида или леналидомида в течение 5

часов. Внутриклеточное окрашивание Aiolos и Ikaros в первичных NK-клетках человека проводили посредством проточной цитометрии с гейтированием по популяциям живых CD3-CD4-CD8-CD56+CD16+ NK-клеток.

[00371] Как показано на фиг. 3А-3В, ибердомид, авадомид или леналидомид

5 опосредуют разрушение Aiolos и Ikaros в первичных NK-клетках.

6.2 Пример 2. Авадомид (СС-122) и леналидомид дозозависимо усиливали пролиферацию NK-клеток в образцах от пациентов с DLBCL

[00372] PBMC от пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL)

(n=6) обрабатывали с помощью авадомида или леналидомида за 1 час до стимуляции

10 антителами к CD3 в течение 3 дней. Процент NK-клеток анализировали посредством проточной цитометрии с гейтированием по живым CD3-CD19-CD14-CD56+CD16+ NK-клеткам. NK-клетки, продуцирующие цитокины, были представлены популяциями CD56^{high}CD16^{low}, а цитотоксические NK-клетки были представлены популяциями CD56^{low}CD16^{high}.

15 [00373] Как показано на фиг. 4, авадомид и леналидомид дозозависимо усиливали пролиферацию NK-клеток в образцах от пациентов с DLBCL.

6.3 Пример 3. Авадомид (СС-122) и леналидомид обеспечивали значительную экспансию популяции NKG2D+ NK-клеток среди PBMC пациента с DLBCL

[00374] PBMC от пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL)

20 (n=6) обрабатывали с помощью авадомида или леналидомида за 1 час до стимуляции антителами к CD3 в течение 3 дней. Поверхностную экспрессию NKG2D измеряли посредством проточной цитометрии с гейтированием по живым CD3-CD19-CD14-CD56+CD16+ NK-клеткам.

[00375] Как показано на фиг. 5, авадомид и леналидомид обеспечивали значительную

25 экспансию популяции NKG2D+ NK-клеток среди PBMC пациента с DLBCL.

6.4 Пример 4. Ибердомид (СС-220) усиливал цитотоксичность NK-клеток в отношении клеточных линий CLL

[00376] Свежевыделенные NK-клетки человека от нормальных доноров (n=4)

обрабатывали в течение ночи супернатантами, полученными из PBMC, обработанных

30 ибердомидом и стимулированных антителами к CD3, перед совместным культивированием с CFSE-мечеными клеточными линиями хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) в течение 4 часов. Живые клетки-мишени гейтировали по CFSE+Annexin-Topro- популяции посредством проточной цитометрии.

[00377] Как показано на фиг. 6А-6В, по сравнению с другими терапевтическими средствами, такими как венетоклакс, ибрутиниб или дувелисиб, ибердомид усиливал цитотоксичность, опосредованную NK-клетками, и антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) в отношении клеточных линий CLL. В этом примере обинутузумаб (GA101) применяли для опосредования ADCC.

6.5 Пример 5. Авадомид (CC-122) обеспечивал повышающую регуляцию экспрессии молекул, участвующих в антигенной презентации, на опухолевых клетках

[00378] Клетки Каrpaс 422, WSU-DLCL2, U2932 и TMD8 обрабатывали с помощью авадомида в концентрации 0,1, 1 или 10 мкМ. Экспрессию Aiolos, Ikaros, IRG7 и IRF4 измеряли посредством вестерн-блоттинга.

[00379] Как показано на фиг. 7А, авадомид опосредовал разрушение Aiolos и Ikaros в этих клетках. Индукция генов, стимулируемых интерфероном, коррелировала с разрушением Aiolos и Ikaros. Разрушение Aiolos и Ikaros в клетках, пораженных DLBCL, обеспечивало повышающую регуляцию генов, стимулированных интерфероном, а также молекул, участвующих в презентации антигена. Такая непосредственная регуляция была продемонстрирована с использованием анализа с секвенированием посредством иммунопреципитации хроматина (ChIP-seq) и общих способов, см., например, Hagner et al., Blood, 126(6):779-789 (2015), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00380] На фиг. 7В проиллюстрирован анализ сигнальных путей для белков, индуцированных в клетках CLL, обработанных с помощью авадомида.

6.6 Пример 6. Aiolos и Ikaros непосредственно регулировали экспрессию лиганда для NKG2D-рецептора MICA

[00381] Анализ с секвенированием посредством иммунопреципитации хроматина (ChIP-seq) показал, что Aiolos и Ikaros связывались с промотором MICA (фиг. 8). Таким образом, Aiolos и Ikaros регулировали экспрессию MICA. Соответственно, разрушение Aiolos и Ikaros увеличивало экспрессию MICA, тем самым усиливая цитотоксичность NK-клеток.

6.7 Пример 7. Aiolos и Ikaros непосредственно регулируют промоторы генов MHC классов I/II и генов, связанных с иммунологическим распознаванием, в клеточных линиях DLBCL

[00382] Анализ ChIP-seq показал, что Aiolos и Ikaros связывались с TSS большинства генов MHC I/II и T-/NK-костимулирующих генов, а также генов, критически вовлеченных

в механизм процессирования и презентации антигена в клеточных линиях DLBCL (фиг. 9A-9B).

6.8 Пример 8. Обработка авадомином (CC-122) увеличивала экспрессию HLA-DR и CD86 в клеточных линиях DLBCL

5 **[00383]** Линию клеток, пораженных DLBCL, TMD8 обрабатывали авадомином в течение 48 часов. Анализ посредством проточной цитометрии обработанных клеток TMD8 показал, что опосредованное авадомином разрушение Aiolos/Ikaros увеличивало экспрессию HLA-DR и CD86 (фиг. 10A). Этот результат подтвердил анализ ChIP-seq (фиг. 10B).

10 **6.9 Пример 9. Предварительная обработка PBMC различными концентрациями CC-92480 усиливала антителозависимую цитотоксичность (ADCC), индуцированную белком 1**

[00384] PBMC от двух здоровых доноров предварительно инкубировали в течение 24 часов или 48 часов в присутствии CC-92480 или DMSO в качестве контроля. CC-92480
15 добавляли в концентрациях 0,001 нМ, 0,01 нМ, 0,1 нМ, 1 нМ и 10 нМ. После предварительной обработки PBMC инкубировали в течение дополнительных 18 часов или в течение ночи в присутствии клеток-мишеней H929 с добавлением 0,1 нМ белка 1 или без его добавления. Образцы анализировали посредством проточной цитометрии на наличие деплеции H929. Специфический лизис рассчитывали следующим образом: $(1 - ((\text{количество H929 в тестируемом образце}) / (\text{количество H929 в DMSO в качестве контроля без белка 1}))) * 100$.
20

[00385] На фиг. 11A-B представлены данные относительно одного из двух разных здоровых доноров PBMC, которые предварительно обрабатывали CC-92480 в концентрации от 0 нМ до 10 нМ либо в течение 24 часов (фиг. 11A), либо в течение 48 часов (фиг. 11B). После предварительной обработки PBMC культивировали с клетками-мишенями H929 с 0,1 нМ белка 1 или без него в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии. Предварительная обработка PBMC различными концентрациями CC-92480 усиливала ADCC, индуцированную белком 1.
25

30 **6.10 Пример 10. Предварительная обработка PBMC различными концентрациями ибердомида (CC-220) усиливала ADCC, индуцированную белком 1**

[00386] PBMC от двух здоровых доноров предварительно инкубировали в течение 24 часов или 48 часов в присутствии CC-220 или DMSO в качестве контроля. CC-220 добавляли в концентрациях 0,01 нМ, 0,1 нМ, 1 нМ, 10 нМ и 100 нМ. После предварительной обработки PBMC инкубировали в течение дополнительных 18 часов или

в течение ночи в присутствии клеток-мишеней H929 с добавлением 0,1 нМ белка 1 или без его добавления. Образцы анализировали посредством проточной цитометрии на наличие деплеции H929. Специфический лизис рассчитывали следующим образом: $(1 - ((\text{количество H929 в тестируемом образце}) / (\text{количество H929 в DMSO в качестве контроля без белка 1}))) * 100$.

[00387] На фиг. 12А-В представлены данные относительно одного из двух разных здоровых доноров РВМС, которые предварительно обрабатывали СС-92480 в количестве от 0 нМ до 10 нМ либо в течение 24 (фиг. 12А), либо в течение 48 часов (фиг. 12В). После предварительной обработки РВМС культивировали с клетками-мишенями H929 с 0,1 нМ белка 1 или без него в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии. Предварительная обработка РВМС различными концентрациями СС-220 усиливает ADCC, индуцированную белком 1.

[00388] В таблице 10 показано, что предварительная обработка РВМС с помощью СС-92480 или СС-220 увеличивала ADCC, опосредованную белком 1. Данные нормализованы как % изменения значения для образца относительно значения для контрольного образца, обработанного DMSO +/- белок 1. Для определения % лизиса без наличия белка 1 контрольный образец представлял собой РВМС, предварительно обработанные с помощью DMSO + H929. Для определения % лизиса в присутствии белка 1 контрольный образец представлял собой РВМС, предварительно обработанные DMSO + H929 + 0,1 нМ белка 1.

Таблица 10. Предварительная обработка РВМС различными концентрациями СС-92480 или ибердомида (СС-220) увеличивала ADCC, опосредованную белком 1

Соединение	Концентрация для предварительной обработки (нМ)	Временная точка, соответствующая предварительной обработке (час)	Номер донора	% лизиса без наличия белка 1	% лизиса в присутствии белка 1	Разница в отношении % лизиса в присутствии белка 1
СС-220	1	24	1	-34,02	8,43	42,45
СС-220	1	48	1	-38,19	21,68	59,87
СС-220	1	24	2	-28,02	46,34	74,36
СС-220	1	48	2	37,75	73,47	35,72

Соединение	Концентрация для предварительной обработки (нМ)	Временная точка, соответствующая предварительной обработке (час)	Номер донора	% лизиса без наличия белка 1	% лизиса в присутствии белка 1	Разница в отношении и % лизиса в присутствии белка 1
CC-220	100	24	1	-27,15	23,24	50,39
CC-220	100	48	1	-42,41	43,07	85,48
CC-220	100	24	2	-39,11	16,50	55,61
CC-220	100	48	2	30,14	66,54	36,40
CC-92480	0,1	24	1	9,42	58,27	48,85
CC-92480	0,1	48	1	-14,86	64,54	79,40
CC-92480	0,1	24	2	-8,82	67,82	76,64
CC-92480	0,1	48	2	45,23	82,02	36,79
CC-92480	10	24	1	1,04	28,79	27,75
CC-92480	10	48	1	-29,89	42,46	72,35
CC-92480	10	24	2	-10,19	-43,51	-33,32
CC-92480	10	48	2	6,85	59,57	52,72

6.11 Пример 11. Предварительная обработка РВМС одной концентрацией CC-92480 или ибердомида (CC-220) усиливала ADCC, индуцированную белком 1

[00389] РВМС от здорового донора предварительно инкубировали в течение 24 часов или 48 часов в присутствии CC-92480 в концентрации 0,1 нМ, или CC-220 (ибердомида) в концентрации 1 нМ, или DMSO в качестве контроля. После предварительной обработки РВМС инкубировали в течение дополнительных 18 часов или в течение ночи в присутствии клеток-мишеней H929 с концентрациями белка 1 в диапазоне от 0 нМ до 10 нМ. Образцы анализировали посредством проточной цитометрии на наличие деплеции H929. Специфический лизис рассчитывали следующим образом: $(1 - ((\text{количество H929 в тестируемом образце}) / (\text{количество H929 в DMSO в качестве контроля без белка 1}))) \times 100$.

[00390] РВМС предварительно обрабатывали с помощью 0,1 нМ CC-92480, или 1 нМ CC-220, или DMSO в качестве контроля либо в течение 24 часов (фиг. 13А), либо в

течение 48 часов (фиг. 13B). После предварительной обработки РВМС культивировали с клетками-мишенями H929 и белком 1 в концентрации от 0 нМ до 10 нМ в течение ночи. Лизис H929 определяли посредством проточной цитометрии. Предварительная обработка РВМС одной концентрацией СС-92480 или СС-220 усиливала ADCC, индуцированную белком 1.

6.12 Пример 12. Предварительная обработка как РВМС, так и клеток-мишеней H929 с помощью СС-92480 или ибердомида (СС-220) усиливала ADCC, индуцированную белком 1

[00391] РВМС от здорового донора предварительно инкубировали в течение 48 часов в присутствии СС-92480, или СС-220 (ибердомида), или DMSO в качестве контроля. Дополнительно, клетки H929 также предварительно инкубировали отдельно от РВМС в течение 48 часов с CELMoD. В случае СС-92480 РВМС и H929 инкубировали в концентрациях 0,1 нМ, 1 нМ или 10 нМ. В случае СС-220 клетки инкубировали в концентрациях 1 нМ или 10 нМ. Клетки также предварительно инкубировали с DMSO в качестве контроля. После предварительной обработки РВМС и H929 объединяли исходя из их соответствующих обработок и инкубировали в течение дополнительных 18 часов или в течение ночи в присутствии белка 1 в диапазоне доз от 0 нМ до 10 нМ. Образцы анализировали посредством проточной цитометрии на наличие деплеции H929. Специфический лизис рассчитывали следующим образом: $(1 - ((\text{количество H929 в тестируемом образце}) / (\text{количество H929 в DMSO в качестве контроля без РВМС и без белка 1}))) * 100$.

[00392] Клетки РВМС и H929 предварительно обрабатывали отдельно варьирующимися дозами СС-92480 (фиг. 14A) или СС-220 (фиг. 14B) или DMSO в качестве контроля в течение 48 часов. После предварительной обработки РВМС и клетки-мишени H929 объединяли и совместно культивировали в течение ночи с белком 1 при диапазоне доз от 0 нМ до 10 нМ. Деплецию клеток H929 анализировали посредством проточной цитометрии. Этот эксперимент указал на то, что предварительная обработка клеток-мишеней H929 с помощью СС-92480 или СС-220 придает клеткам-мишеням большую восприимчивость к лизису. Увеличенный лизис был особенно заметен в среднем диапазоне на кривой, описывающей дозы белка 1 (0,01-0,1 нМ). Предварительная обработка как РВМС, так и клеток-мишеней H929 с помощью СС-92480 или СС-220 (ибердомида) усиливала ADCC, индуцированную белком 1.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00393] Способы и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, не должны ограничиваться в отношении своего объема конкретными вариантами осуществления, описанными в данном документе. Действительно, различные модификации способов и фармацевтических композиций в дополнение к описанным 5 станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного выше описания и прилагаемых графических материалов. Предусматривается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00394] В данном документе цитируются различные публикации, патенты и патентные заявки, раскрытия которых включены посредством ссылки во всей их полноте.

10

ТАБЛИЦА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
1	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
2	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27705	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY NSYPITFGGGTKVEIK
3	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27705	GSFSGYYWS
4	CDR2 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27705	EIDHSGSTNYPNPSLKS
5	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27705	ARARGPWSFDP
6	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
7	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27724	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWEYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPITFGGGTKVEIK
8	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
9	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27740 (A40)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGS WLAWEYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY HSFYTFGGGTKVEIK
10	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
11	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27741	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGS WLAWEYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQS NSYYTFGGGTKVEIK
12	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
13	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27743	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWEYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY NSYPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
14	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWGFD PWGQGTLVTVSS
15	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-28153	ELQMTQSPSSL SASVGDRVTITCR TSQSISS YLNWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGV PD RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQ QS YDIPYTFGQGTKLEIK
16	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
17	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-28226 (C26)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQ QY GSFPITFGGGTKVEIK
18	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
19	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-28154	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQ QS KEVPWTFGQGTKVEIK
20	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
21	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29399	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY NSFPTFGGGTKVEIK
22	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
23	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29401	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY DIYPTFGGGTKVEIK
24	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
25	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29403	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY DSYPTFGGGTKVEIK
26	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
27	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29405	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY GSFPTFGGGTKVEIK
28	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
29	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29407	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY QSFPTFGGGTKVEIK
30	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
31	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29419	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY SSFSTFGGGTKVEIK
32	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
33	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29421	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY ESYSTFGGGTKVEIK
34	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
35	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29424	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY DSFITFGGGTKVEIK

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
36	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
37	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29425	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY QSYPTFGGGTKVEIK
38	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
39	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29426	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY HSFPTFGGGTKVEIK
40	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
41	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29429	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFGSGSGSTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQY ELYSYPTFGGGTKVEIK
42	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS
43	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-29447	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
	(F47)	RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY DTFITFGGGGTKVEIK
44	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTF SSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGDSSIRHAYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
45	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27727 (не по Kabat)	GTFSSY AIS
46	CDR2 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27727	GIPIFGTANYAQKFQG
47	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27727 (не по Kabat)	ARGDSSIRHAYYYYGMDV
48	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-27727	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPITFGGGGTKVEIK
49	CDR1 вариабельной области легкой цепи клона ADI-27727	KSSQSVLYSSNNKNYLA
50	CDR2 вариабельной области легкой цепи клона ADI-27727	WASTRES
51	CDR3 вариабельной области легкой цепи клона ADI-27727	QQYYSTPIT
52	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS SSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARGSDRFHPYFDYWGGTGLVTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
53	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29443 (F43) (не по Kabat)	GSISSSSYWG
54	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29443 (F43)	SIYYSGSTYYNPSLKS
55	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29443 (F43) (не по Kabat)	ARGSDRFHPYFDY
56	Варибельная область легкой цепи клона ADI-29443 (F43)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSR YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQF DTWPPTFGGGTKVEIK
57	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-29443 (F43)	RASQSVSRYLA
58	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-29443 (F43)	DASNRAT
59	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-29443 (F43)	QQFDTWPPT
60	Варибельная область тяжелой цепи клона ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSF SGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARARGPWSFDPWGQGTLLTVSS
61	Варибельная область легкой цепи клона ADI-29404 (F04)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTITSSLQPDDFATYYCEQY DSYPTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
62	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRKASGSFYFYYGMDVWGQGTITVTVSS
63	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-28200 (не по Kabat)	GTFSSYAIS
64	CDR2 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-28200	GIIPIFGTANYAQKFQG
65	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-28200	ARRGRKASGSFYFYYGMDV
66	Вариабельная область легкой цепи клона ADI-28200	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLN SGNQKNYLTWYQQKPGQPPKPLIWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK
67	CDR1 вариабельной области легкой цепи клона ADI-28200	ESSQSLN SGNQKNYLT
68	CDR2 вариабельной области легкой цепи клона ADI-28200	WASTRES
69	CDR3 вариабельной области легкой цепи клона ADI-28200	QNDYSYPYT
70	Вариабельная область тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAPNYGDTTHDYFYYMDVWGKGTTVTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
71	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79) (не по Kabat)	YTFTSYMH
72	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79)	IINPSGGSTSYAQKFQG
73	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79) (не по Kabat)	ARGAPNYGDTTHDYYMDV
74	Варибельная область легкой цепи клона ADI-29379 (E79)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYD DWPFTFGGGTKVEIK
75	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-29379 (E79)	RASQSVSSNLA
76	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-29379 (E79)	GASTRAT
77	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-29379 (E79)	QQYDDWPFT
78	Варибельная область тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TGYMHWRQAPGQGLEWMGWINPNSG GTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSR LRSDDTAVYYCARDTGEYYDTDDHGMDV WGQGTITVTVSS
79	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63) (не по Kabat)	YTFTGYMH

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
80	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63)	WINPNSGGTNYAQKFQG
81	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63) (не по Kabat)	ARDTGEYYDTDDHGMDV
82	Варибельная область легкой цепи клона ADI-29463 (F63)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSS NLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPAR FSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQDD YWPPTFGGGTKVEIK
83	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-29463 (F63)	RASQSVSSNLA
84	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-29463 (F63)	GASTRAT
85	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-29463 (F63)	QQDDYWPPT
86	Варибельная область тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDGGYYDSGAGDYWGQGTL VTVSS
87	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44) (не по Kabat)	FTFSSYAMS
88	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44)	AISGSGGSTYYADSVKG

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
89	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44) (не по Kabat)	AKDGGYYDSGAGDY
90	Варибельная область легкой цепи клона ADI-27744 (A44)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIDS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQG VSYPRTFGGGTKVEIK
91	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-27744 (A44)	RASQGIDSWLA
92	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-27744 (A44)	AASSLQS
93	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-27744 (A44)	QQGVSYPRT
94	Варибельная область тяжелой цепи клона ADI-27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPPWGQGT LVTVSS
95	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус (не по Kabat)	FTFSSYSMN
96	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ,	SISSSSYIYYADSVKG

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
	A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус (не по Kabat)	
97	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-27749 (A49) (не по Kabat)	ARGAPMGAAAGWFDP
98	Варибельная область легкой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGGGTKVEIK
99	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус	RASQGISSWLA
100	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус	AASSLQS
101	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-27749 (A49), A49MI, A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус	QQGVSFPR
102	Варибельная область тяжелой цепи клона ADI-29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGST SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREGAGFAYGMDYYMDVW GKGTTVTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
103	CDR1 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29378 (E78) (не по Kabat)	YTFTSYMH
104	CDR2 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29378 (E78)	IINPSGGSTSYAQKFQG
105	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона ADI-29378 (E78)	AREGAGFAYGMDYYMDV
106	Варибельная область легкой цепи клона ADI-29378 (E78)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQS DNWPFTFGGGTKVEIK
107	CDR1 варибельной области легкой цепи клона ADI-29378 (E78)	RASQSVSSYLA
108	CDR2 варибельной области легкой цепи клона ADI-29378 (E78)	DASNRAT
109	CDR3 варибельной области легкой цепи клона ADI-29378 (E78)	QQSDNWPFT
110	Варибельный домен тяжелой цепи антигенсвязывающего участка, который может связываться с NKG2D	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDRGLGDGTYFDYWGGGT TVTVSS
111	Варибельный домен легкой цепи антигенсвязывающего	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNN AVNWYQQLP GKAPKLLIYYDDLPSGVSD

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
	участка, который может связываться с NKG2D	RFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGPVFGGGTKLTVL
112	Вариабельный домен тяжелой цепи антигенсвязывающего участка, который может связываться с NKG2D	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISS YYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYSGSANYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCANWDDAFNIWGQGTMTVTVSS
113	Вариабельный домен легкой цепи антигенсвязывающего участка, который может связываться с NKG2D	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWTFGQGTKVEIK
114	Вариабельный домен тяжелой цепи клона 1 (US14/776649)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSF PDYYINWVRQAPGQGLEWMGWIYFASGN SEYNQKFTGRVTMTRDTSSSTAYMELSSLR SEDTAVYFCASLYDYDWYFDVWGQGTMTV TVSS
115	CDR1 вариабельного домена тяжелой цепи клона 1 (US14/776649)	DYYIN
116	CDR2 вариабельного домена тяжелой цепи клона 1 (US14/776649)	WIYFASGNSEYNQKFTG
117	CDR3 вариабельного домена тяжелой цепи клона 1 (US14/776649)	LYDYDWYFDV
118	Вариабельный домен легкой цепи клона 1 (US14/776649)	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVY YCAETSHVPWTFGQGTKLEIK
119	Вариабельный домен легкой цепи клона 1 (US14/776649)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVH SNGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYY CSQSSIYPWTFGQGTKLEIK
120	CDR1 варибельного домена легкой цепи клона 1 (US14/776649)	KSSQSLVHSNGNTYLH
121	CDR2 варибельного домена легкой цепи клона 1 (US14/776649)	KVSNRFS
122	CDR3 варибельного домена легкой цепи клона 1 (US14/776649)	AETSHVPWT
123	CDR3 варибельного домена легкой цепи клона 1 (US14/776649)	SQSSIYPWT
124	Варибельный домен тяжелой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTD YSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPA YAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLYE DTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS
125	CDR1 варибельного домена тяжелой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	DYSIN
126	CDR2 варибельного домена тяжелой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	WINTETREPAYAYDFR
127	CDR3 варибельного домена тяжелой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	DYSYAMDY
128	Варибельный домен легкой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTIL GSHLIHWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGV

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		PARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYC LQSRTIPRTFGGGTKLEIK
129	CDR1 варибельного домена легкой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	RASESVTILGSHLIH
130	CDR2 варибельного домена легкой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	LASNVQT
131	CDR3 варибельного домена легкой цепи клона 2 (PCT/US15/64269)	LQSRTIPRT
132	Варибельный домен тяжелой цепи клона 3 (US14/122391)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTF SNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRGHS DTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDVAVYYCARGAIYNGYDVLDN WGQG TLVTVSS
133	CDR1 варибельного домена тяжелой цепи клона 3 (US14/122391)	NYWMH
134	CDR2 варибельного домена тяжелой цепи клона 3 (US14/122391)	ATYRGHS DTYYNQKFKG
135	CDR3 варибельного домена тяжелой цепи клона 3 (US14/122391)	GAIYNGYDVLDN
136	Варибельный домен легкой цепи клона 3 (US14/122391)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNLSHSGVPS RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQY RKLPWTFGGGTKLEIKR

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
137	CDR1 переменного домена легкой цепи клона 3 (US14/122391)	SASQDISNYLN
138	CDR2 переменного домена легкой цепи клона 3 (US14/122391)	YTSNLHS
139	CDR3 переменного домена легкой цепи клона 3 (US14/122391)	QQYRKLPWT
140	Переменный домен тяжелой цепи клона 4 (US 20170051068)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS SSYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYY NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARHDGATAGLFDYWGQGLTVTS S
141	CDR1 переменного домена тяжелой цепи клона 4 (US 20170051068)	SSSYFWG
142	CDR2 переменного домена тяжелой цепи клона 4 (US 20170051068)	SIYYSGITYYNPSLKS
143	CDR3 переменного домена тяжелой цепи клона 4 (US 20170051068)	HDGATAGLFDY
144	Переменный домен легкой цепи клона 4 (US 20170051068)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKS VHWYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQV WDSSSDHVVFGGGTKLTVL
145	CDR1 переменного домена легкой цепи клона 4 (US 20170051068)	GGNNIGSKSVH

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
146	CDR2 переменного домена легкой цепи клона 4 (US 20170051068)	DDSDRPS
147	CDR3 переменного домена легкой цепи клона 4 (US 20170051068)	QVWDSSSDHVV
148	Переменный домен тяжелой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS DNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPGSSTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLVTVSS
149	CDR1 переменного домена тяжелой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	DNAMG
150	CDR2 переменного домена тяжелой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	AISGPGSSTYYADSVKG
151	CDR3 переменного домена тяжелой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	VLGWFDY
152	Переменный домен легкой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSD EYLSWYQQKPGQAPRLLIHSASTRATGIPD RFGSGSGTDFTLAI SRLEPEDFAVYYCQQ YGYPDFTFGQGTKVEIK
153	CDR1 переменного домена легкой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	RASQSVSDEYLSW
154	CDR2 переменного домена легкой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	HSASTRAT

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
155	CDR3 переменного домена легкой цепи клона 5 (Mab42 (WO 2017021450))	QQYGYPPDFT
156	Аминокислотная последовательность может применяться для скрининга новых антигенсвязывающих участков, которые могут связываться с BCMA	MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSS NTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCL GLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNT GSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYS EECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGA TILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
157	Переменный домен тяжелой цепи 83A10	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS <u>SYAMSWVRQAPGKGLEWVS</u> <u>AI</u> <u>SGSGGSTY</u> <u>YADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLYLQMN</u> <u>SLRAE</u> DTAVYYCAK <u>VLGWFDYWGQ</u> <u>GT</u> VTVSS
158	Переменный домен легкой цепи 83A10	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC <u>RASQSVSSS</u> <u>YLAWYQQKPGQAPRL</u> <u>LIYGASSRATGIPDR</u> FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQYG</u> <u>YPPDFTFGQGTKVEIK</u>
159	CDR3 переменной области тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79)	GAPNYGDTTHDYYYMDV
160	CDR3 переменной области тяжелой цепи клона A49-консенсус	GAPXGAAAGWFDP, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F
161	NKG2D-связывающий scFv	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFGCGTKVEIKGGGGSGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSSYSMNWVRQAPGKCLEWVSSIS SSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		MNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFD PWGQGTLTVSS
162	F4-BCMAFc-AJchainB- NKG2D-связывающий scFv	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS DNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPSSTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GSGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTI TCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQGVSFPRTFGCGTKVEIKGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKP GGS LRLSCAASGFTFSYS MNWVRQAPGK CLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPM GAAAGWFDPWGQGTLTVSS
163	VH-CH1-Fc антитела к BCMA	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFS DNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPSSTY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVLGWFDYWGQGTLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRD ELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSWLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
164	Линкер (G4S) ₄	GGGGSGGGSGGGSGGGGS
165	Полная LC антитела к BCMA	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSD EYLSWYQQKPGQAPRLLIHSASTRATGIPD RFGSGSGTDFTLAISRLPEDFAVYYCQQ YGYPDFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
166	F3-NKG2D-связывающий scFv-Fc-AJchainB [V _L (G4S) ₄ V _H]	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG VSFPRTFG <u>C</u> GTKVEIKGGGGSGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMNWVRQAPGK <u>C</u> LEWVSSISS SSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW GQGTLVTVSSASDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
		STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREP <u>R</u> VYTLPP <u>C</u> RD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLYSDGSF <u>T</u> LYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G
167	Линкер G ₄ S	GGGGG
168	Линкер SGSGGGGS	SGSGGGGS
169	Вариабельная область тяжелой цепи клона A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAP <u>I</u> GAAAGWFDPWGQGTL VTVSS
170	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MI (не по Kabat)	ARGAP <u>I</u> GAAAGWFDP
171	Вариабельная область тяжелой цепи клона A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAP <u>Q</u> GAAAGWFDPWGQGTL VTVSS
172	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MQ (не по Kabat)	ARGAP <u>Q</u> GAAAGWFDP
173	Вариабельная область тяжелой цепи клона A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAP <u>L</u> GAAAGWFDPWGQGTL VTVSS

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
174	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона A49ML (не по Kabat)	ARGAPLGAAAGWFDP
175	Варибельная область тяжелой цепи клона A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAPFGAAAGWFDPWGQGTL VTVSS
176	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона A49MF (не по Kabat)	ARGAPFGAAAGWFDP
177	Варибельная область тяжелой цепи клона A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAPVGAAAGWFDPWGQGTL VTVSS
178	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона A49MV (не по Kabat)	ARGAPVGAAAGWFDP
179	Варибельная область тяжелой цепи клона A49-консенсус	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS SYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYY ADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARGAPXGAAAGWFDPWGQGTL VTVSS, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F
180	CDR3 варибельной области тяжелой цепи клона A49-консенсус (не по Kabat)	ARGAPXGAAAGWFDP, где X представляет собой M, L, I, V, Q или F

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
181	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-28200	SYAIS
182	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27727	GDSSIRHAYYYYGMDV
183	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-24443 (F43)	SSSYWYG
184	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-24443 (F43)	GSDRFHPYFDY
185	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-29379 (E79) или ADI-29378 (E78)	SYMH
186	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63)	GYMH
187	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-29463 (F63)	DTGEYYDTDDHGMDV
188	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44)	SYAMS
189	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27744 (A44)	DGGYYDSGAGDY
190	CDR1 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MI,	SYSMN

SEQ ID NO.	Описание	Последовательность
	A49MQ, A49ML, A49MF, A49MV или A49-консенсус	
191	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-27749 (A49)	GAPMGAAAGWFDP
192	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона ADI-29378 (E78)	EGAGFAYGMDYYYMDV
193	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MI	GAPIGAAAGWFDP
194	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MQ	GAPQGAAAGWFDP
195	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49ML	GAPLGAAAGWFDP
196	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MF	GAPFGAAAGWFDP
197	CDR3 вариабельной области тяжелой цепи клона A49MV	GAPVGAAAGWFDP
198	Линкер (G4S) _n	(GlyGlyGlyGlySer) _n , где n представляет собой целое число в диапазоне 1-10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, 5 терапевтически или профилактически эффективной комбинации
- (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и
- (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122) или леналидомида.
- 10
2. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации
- (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген 15 на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и
- (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида или помалидомида, и при этом способ не включает введения IL-2.
- 20
3. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации
- (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, 25 пораженной указанным раком; и
- (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122) или леналидомида.
4. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, 30 терапевтически или профилактически эффективной комбинации
- (a) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и
- (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида или помалидомида, и

при этом способ не включает введения IL-2.

5. Способ по любому из пп. 1-2, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на NK-клетке, связывает NKG2D.

5

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанный белок и указанные ибердомид (СС-220), авадомид (СС-122), леналидомид или помалидомид активируют NK-клетки в большей степени, чем любой из указанного белка или указанных ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида или помалидомида отдельно.

10

7. Способ по любому из пп. 1-6, где указанный антиген на указанной раковой клетке представляет собой ВСМА.

15

8. Способ по любому из пп. 1-7, где указанный белок дополнительно содержит Fc-домен антитела, способный связывать CD16, часть Fc-домена антитела, способную связывать CD16, или антигенсвязывающий участок, который связывает CD16.

20

9. Способ по любому из пп. 3-8, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, предусматривает одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который связывает NKG2D.

25

10. Способ по п. 9, где указанный scFv, который связывается с NKG2D, связан с указанным Fc-доменом антитела, способным связывать CD16, указанной частью Fc-домена антитела, способной связывать CD16, или указанным антигенсвязывающим участком, который связывает CD16.

11. Способ по любому из пп. 3-8, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, предусматривает Fab, который связывает NKG2D.

30

12. Способ по п. 11, где указанный Fab, который связывается с NKG2D, связан с указанным Fc-доменом антитела, способным связывать CD16, указанной частью Fc-домена антитела, способной связывать CD16, или указанным антигенсвязывающим участком, который связывает CD16.

13. Способ по любому из пп. 3-12, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область 1 (CDR1), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID

5 NO:190, определяющую комплементарность область 2 (CDR2), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:191; и

10 (b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101.

14. Способ по любому из пп. 3-13, где антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(а) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98;

20 (b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98; или

(с) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

25 15. Способ по любому из пп. 7-14, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает BCMA, содержит

(а) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит

30 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

16. Способ по любому из пп. 7-15, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

5 17. Способ по любому из пп. 7-16, где указанный белок дополнительно содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает указанный антиген на клетке, пораженной указанным раком.

10 18. Способ по п. 17, где указанный дополнительный антигенсвязывающий участок связывает ВСМА.

19. Способ по п. 18, где указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

15 (a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

20 (b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

20. Способ по любому из пп. 18-19, где указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

- (a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;
- (b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или
- (c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где указанный белок содержит Fc-домен антитела.

22. Способ по п. 21, где указанный Fc-домен антитела содержит домены человеческого антитела изотипа IgG1, представленные шарнирным доменом и CH2.

23. Способ по любому из пп. 21-22, где указанный Fc-домен содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1.

10

24. Способ по любому из пп. 1-23, где указанный белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:161.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где указанный белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90%, на по меньшей мере 95% или на по меньшей мере 99% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO:162.

15

26. Способ по п. 25, где указанный белок содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162.

20

27. Способ по п. 26, где указанный белок дополнительно содержит (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165.

25

28. Способ по п. 26, где указанный белок дополнительно содержит (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165.

5

29. Способ по п. 28, где указанные полипептиды связаны, как представлено на фигуре 15.

30. Способ по п. 28, где указанный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

31. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации (a) белка, который содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, и (b) ибердомида (CC-220), авадомида (CC-122), леналидомида или помалидомида, где полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с

полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где указанный рак представляет собой лейкоз, миелому, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина (HL) и макроглобулинемию Вальденстрема.
33. Способ по п. 32, где указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), множественную миелому (MM), классическую лимфому Ходжкина (cHL), нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием, фолликулярную лимфому (FL), лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL), первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому, лимфоматоидный гранулематоз, ангиоимунобластную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL), интраваскулярную В-крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, лимфому Беркитта, лимфобластную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, виды В-клеточной лимфомы, глиобластома, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому или плазмобластную лимфому.
34. Способ по любому из пп. 1-33, где указанный рак является рецидивирующим или рефрактерным.
35. Способ по любому из пп. 1-33, где указанный рак является впервые диагностированным.
36. Способ по любому из пп. 1-33, где у указанного субъекта имела место неэффективность по меньшей мере одной предшествующей терапии.

37. Способ по любому из пп. 1-36, где указанный субъект характеризуется возрастом менее чем 18 лет.
38. Способ по любому из пп. 1-36, где указанный субъект характеризуется возрастом
5 18 лет или больше.
39. Способ по любому из пп. 1-38, где комбинация (a) указанного белка и (b) указанных ибердомида (СС-220), авадомида (СС-122), леналидомида или помалидомида представлена в терапевтически или профилактически эффективном количестве.
10
40. Способ по любому из пп. 1-38, где указанный белок представлен в терапевтически или профилактически эффективном количестве.
41. Способ по любому из пп. 1-38, где указанные ибердомид (СС-220), авадомид (СС-
15 122), леналидомид или помалидомид представлены в терапевтически или профилактически эффективном количестве.
42. Способ по любому из пп. 1-41, где указанный способ включает введение ибердомида (СС-220).
20
43. Способ по п. 42, где указанный ибердомид вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день.
44. Способ по любому из пп. 1-41, где указанный способ включает введение авадомида
25 (СС-122).
45. Способ по п. 44, где указанный авадомид вводят в количестве от приблизительно 2 мг до приблизительно 50 мг в день.
- 30 46. Способ по любому из пп. 1-41, где указанный способ включает введение леналидомида.
47. Способ по п. 46, где указанный леналидомид вводят в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 25 мг в день.

48. Способ по любому из пп. 1-41, где указанный способ включает введение помалидомида.

5 49. Способ по п. 48, где указанный помалидомид вводят в количестве от приблизительно 3 мг до приблизительно 5 мг в день.

50. Способ по любому из пп. 1-49, где указанные ибердомид, авадомид, леналидомид или помалидомид вводят в дни 1-5 в рамках 7-дневного цикла или в дни 1-21 в рамках 28-
10 дневного цикла.

51. Способ по любому из пп. 1-50, где указанный способ дополнительно включает введение третьего средства, которое представляет собой дексаметазон, ибердомид, авадомид, леналидомид или помалидомид или содержит их.

15 52. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации
(а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген
20 на естественной киллерной (NK) клетке, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и (b) СС-92480.

53. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективной комбинации
25 (а) белка, который содержит (i) антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, и (ii) антигенсвязывающий участок, который связывает антиген на клетке, пораженной указанным раком; и
(b) СС-92480.

30 54. Способ по п. 52, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывается с антигеном на NK-клетке, связывает NKG2D.

55. Способ по любому из пп. 52-54, где указанный способ не включает введения IL-2.

56. Способ по любому из пп. 52-54, где указанный антиген на указанной раковой клетке представляет собой ВСМА.

5 57. Способ по любому из пп. 52-56, где указанный белок дополнительно содержит Fc-домен антитела, способный связывать CD16, часть Fc-домена антитела, способную связывать CD16, или антигенсвязывающий участок, который связывает CD16.

10 58. Способ по любому из пп. 53-57, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, предусматривает одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который связывает NKG2D.

15 59. Способ по п. 58, где указанный scFv, который связывается с NKG2D, связан с указанным Fc-доменом антитела, способным связывать CD16, указанной частью Fc-домена антитела, способной связывать CD16, или указанным антигенсвязывающим участком, который связывает CD16.

20 60. Способ по любому из пп. 53-59, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит
(a) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий определяющую комплементарность область 1 (CDR1), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:190, определяющую комплементарность область 2 (CDR2), которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:96, и определяющую комплементарность область 3 (CDR3), которая содержала аминокислотную
25 последовательность под SEQ ID NO:191; и
(b) вариабельный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:99, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:100, и CDR3, которая содержит аминокислотные последовательности под SEQ ID NO:101.

30

61. Способ по любому из пп. 53-60, где антигенсвязывающий участок, который связывает NKG2D, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:98;

5 (b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:98; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:94, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:98.

10 62. Способ по любому из пп. 56-61, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит

15 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

20 63. Способ по любому из пп. 56-62, где указанный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

25 64. Способ по любому из пп. 56-63, где указанный белок дополнительно содержит дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА.

65. Способ по п. 64, где указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:149, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:150, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:151, и

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий CDR1, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:153, CDR2, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:154, и CDR3, которая содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:155.

66. Способ по любому из пп. 64-65, где указанный дополнительный антигенсвязывающий участок, который связывает ВСМА, содержит

(a) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 90% идентичный SEQ ID NO:152;

(b) переменный домен тяжелой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, на по меньшей мере 95% идентичный SEQ ID NO:152; или

(c) переменный домен тяжелой цепи, идентичный SEQ ID NO:148, и переменный домен легкой цепи, идентичный SEQ ID NO:152.

67. Способ по любому из пп. 52-66, где указанный белок содержит Fc-домен антитела, где указанный Fc-домен содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 90% идентичную аминокислотам 234-332 человеческого антитела изотипа IgG1.

68. Способ по любому из пп. 52-67, где указанный белок содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165.

69. Способ по п. 68, где указанные полипептиды связаны, как представлено на фигуре 15.

70. Способ по п. 68, где указанный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством

5 гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

71. Способ лечения, контроля и/или предупреждения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, контроле и/или предупреждении,

15 терапевтически или профилактически эффективной комбинации

(a) белка, который содержит (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162; (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163; и (iii) два полипептида, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, и

20 (b) CC-92480,

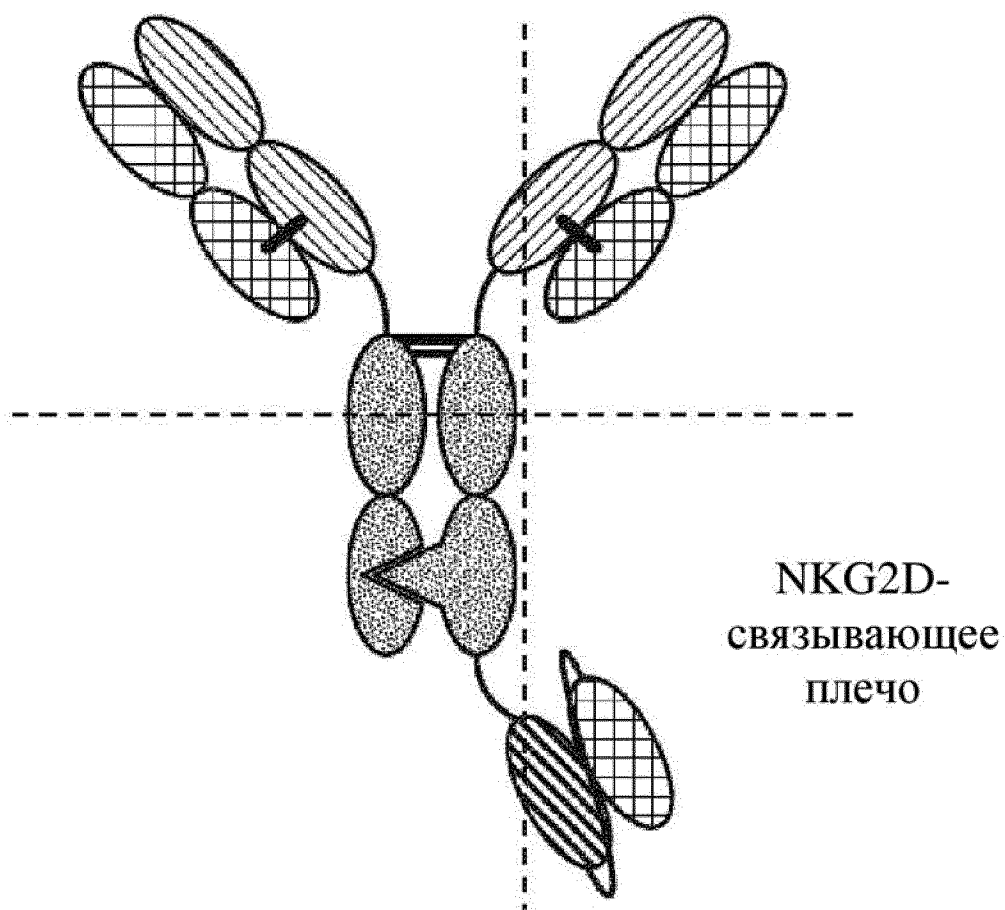
где полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством гетеродимеризации и по меньшей мере одной дисульфидной связи; при этом полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:162, посредством дисульфидной связи; и при этом другой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:165, связан с полипептидом, содержащим аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:163, посредством дисульфидной связи.

30

72. Способ по любому из пп. 52-71, где указанный рак представляет собой лейкоз, миелому, неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Ходжкина (HL) и макроглобулинемию Вальденстрема.

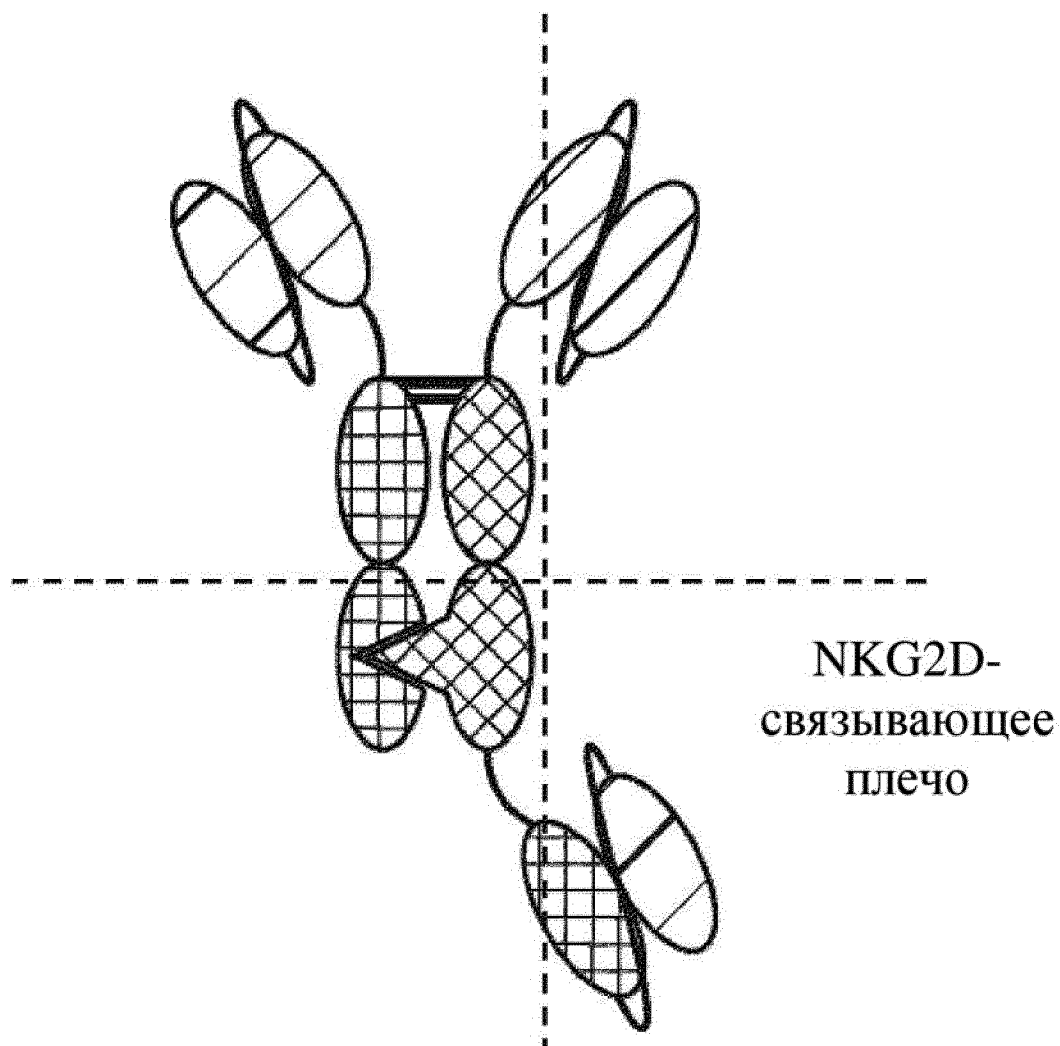
73. Способ по п. 72, где указанный рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), множественную миелому (MM), классическую лимфому Ходжкина (cHL), нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием, фолликулярную лимфому (FL), лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL), первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому, экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому, лимфоматоидный гранулематоз, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL), интраваскулярную В-крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение, лимфому Беркитта, лимфобластную лимфому, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, виды В-клеточной лимфомы, глиобластома, истинную гистиоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому или плазмобластную лимфому.
74. Способ по любому из пп. 52-73, где указанный рак является рецидивирующим или рефрактерным.
75. Способ по любому из пп. 52-74, где указанный СС-92480 вводят в дни 1-5 в рамках 7-дневного цикла или в дни 1-21 в рамках 28-дневного цикла.
76. Способ по пп. 52-75, где указанный СС-92480 вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг в день.
77. Способ по любому из пп. 52-76, где указанный способ дополнительно включает введение третьего средства, которое представляет собой дексаметазон, ибердомид, авадомид, леналидомид или помалидомид или содержит их.

F4 TriNKET
BCMA-связывающие плечи

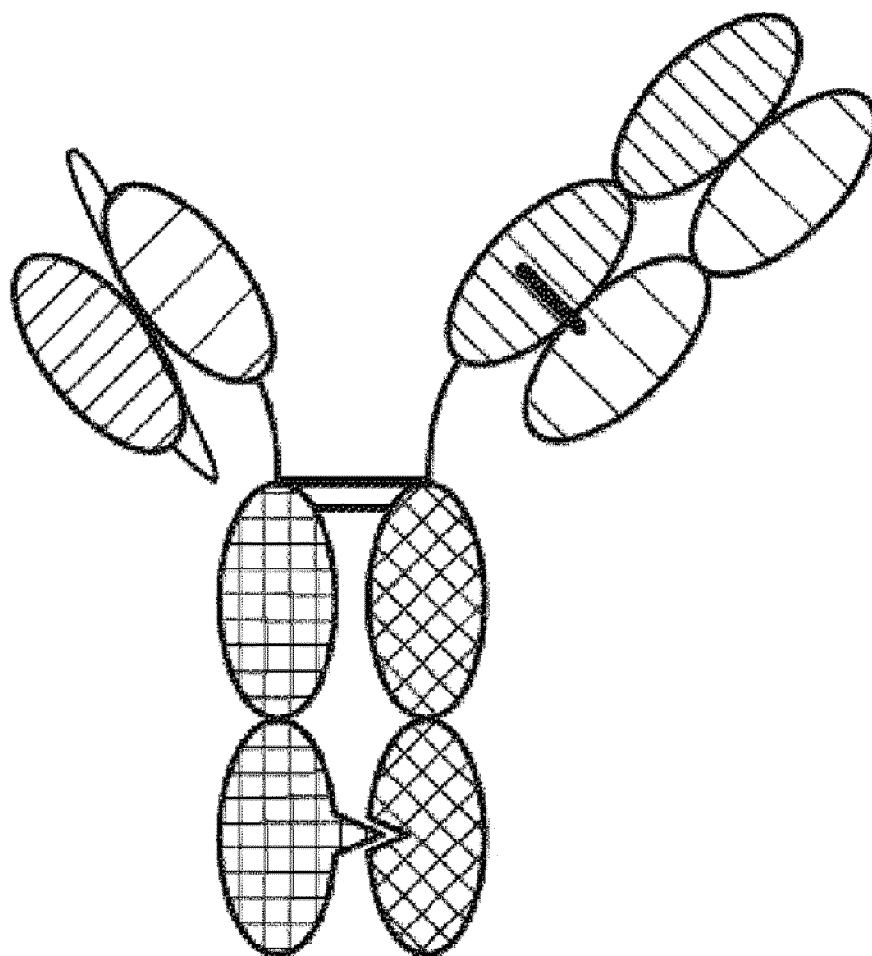


ФИГ. 1А

F4 TriNKET
BCMA-связывающие плечи

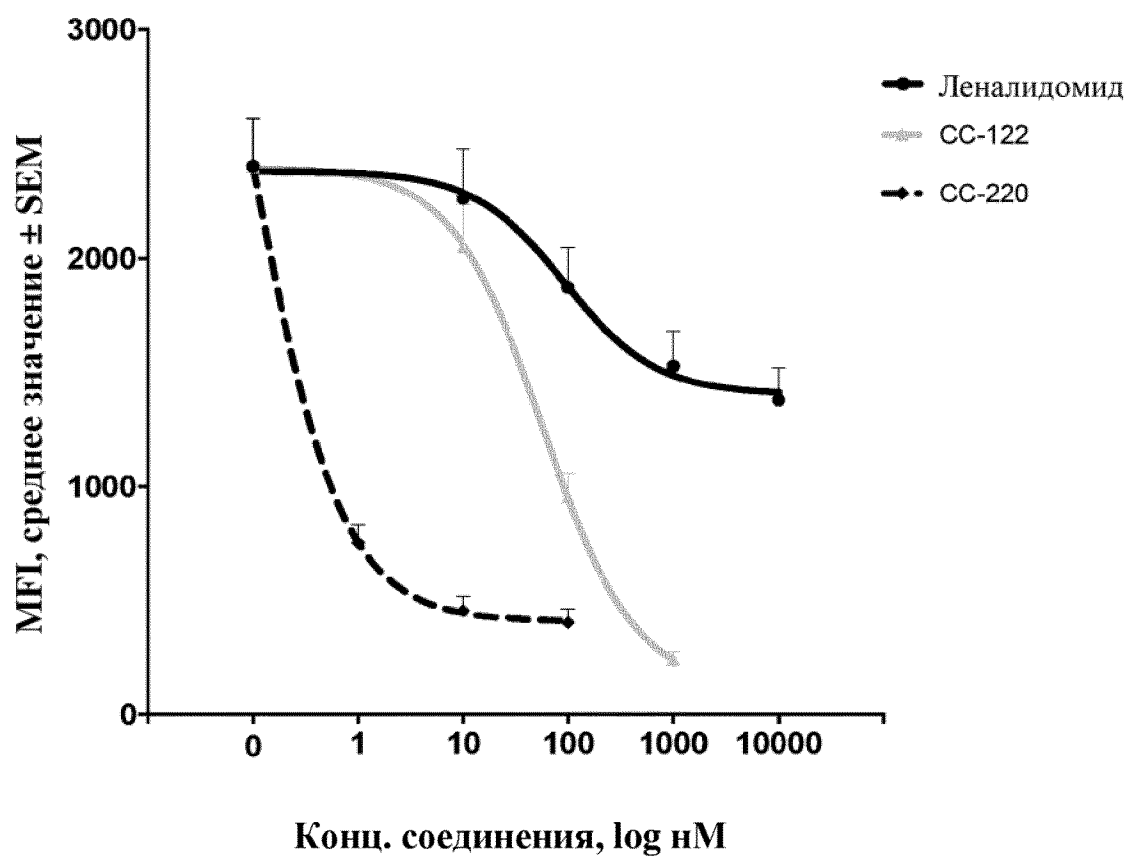


ФИГ. 1В



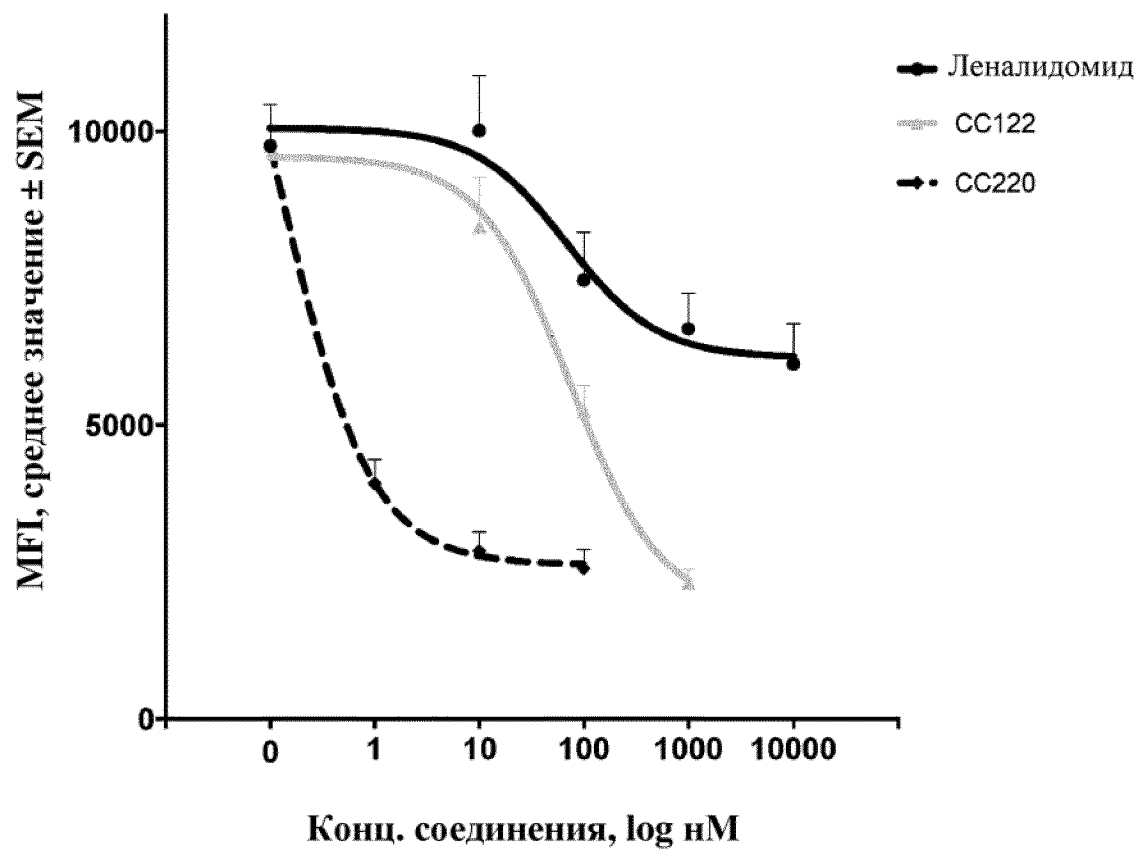
ФИГ. 2

AIOLOS

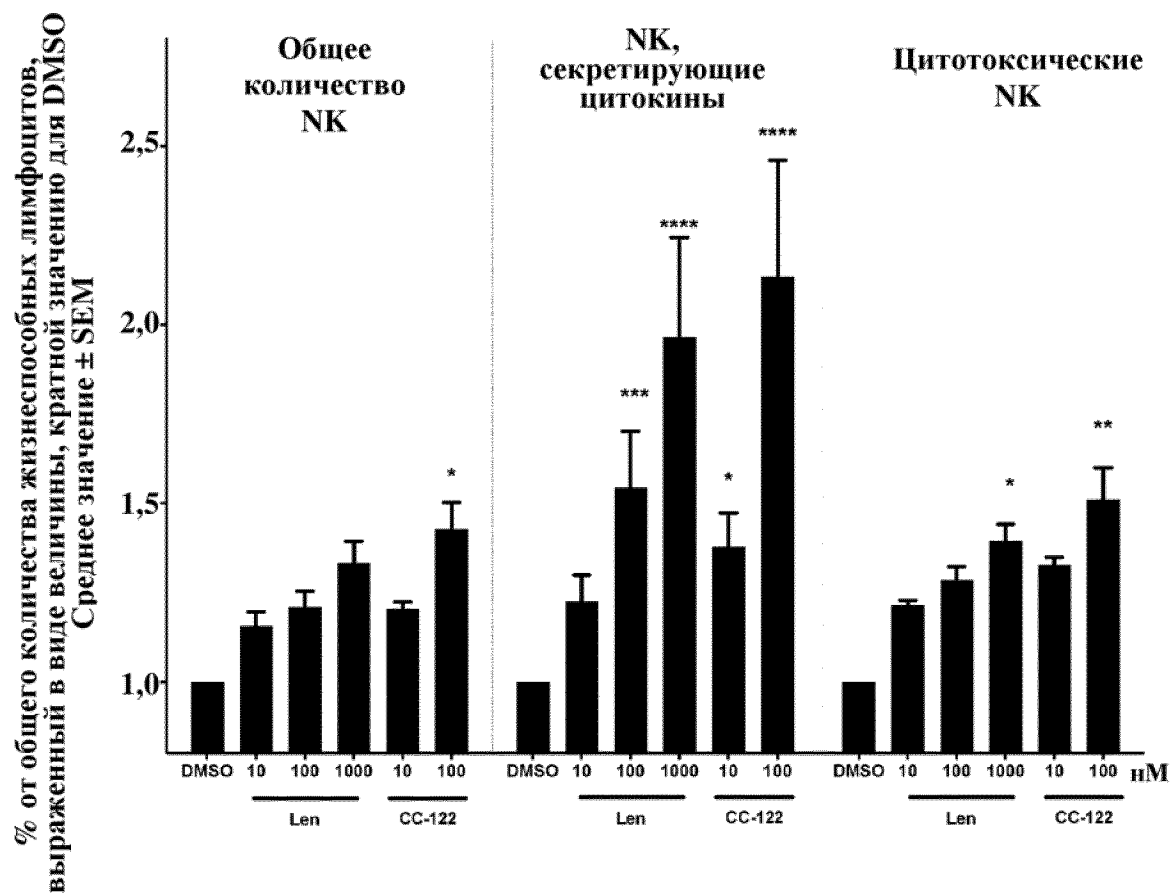


ФИГ. 3А

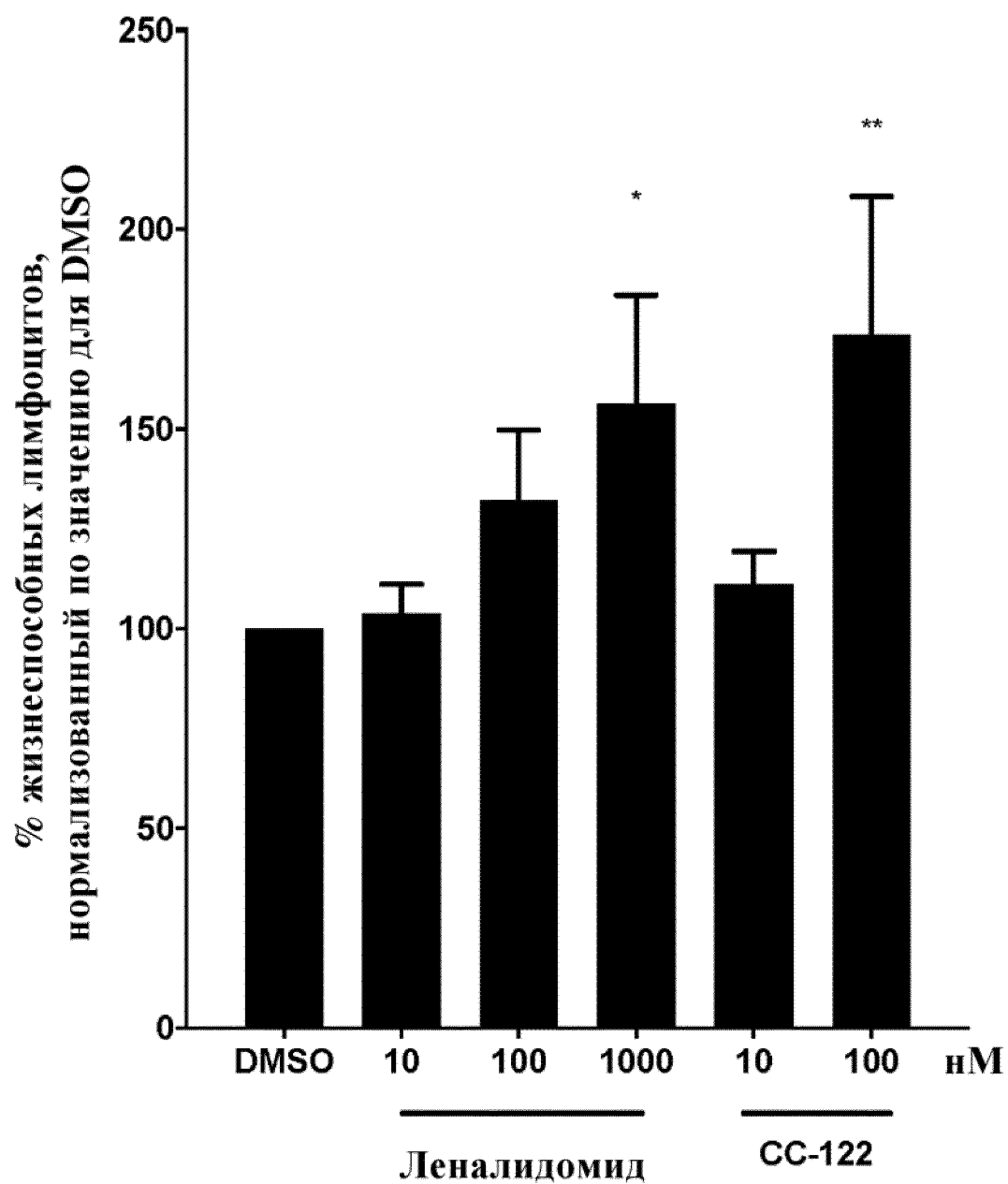
IKAROS



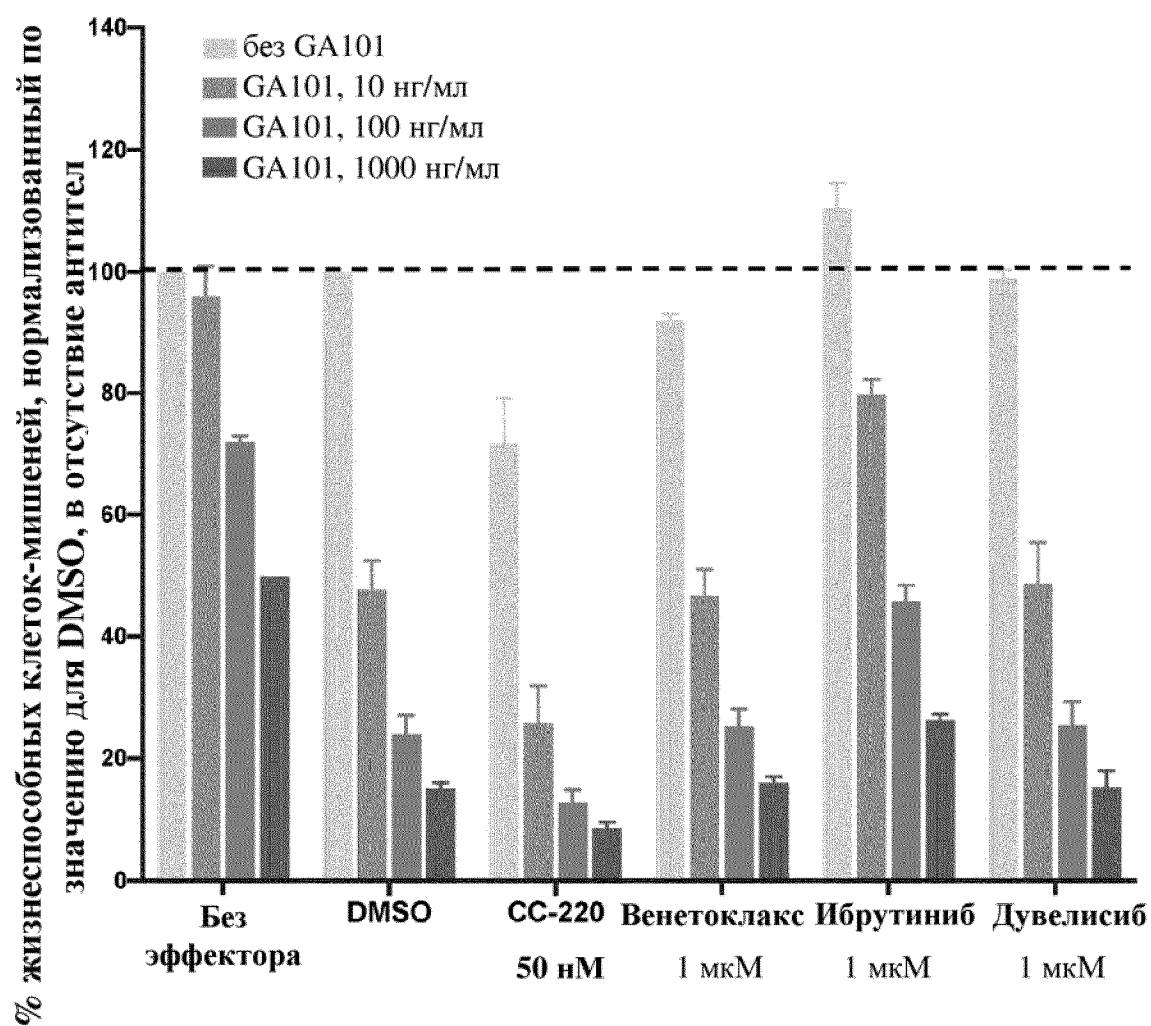
ФИГ. 3В

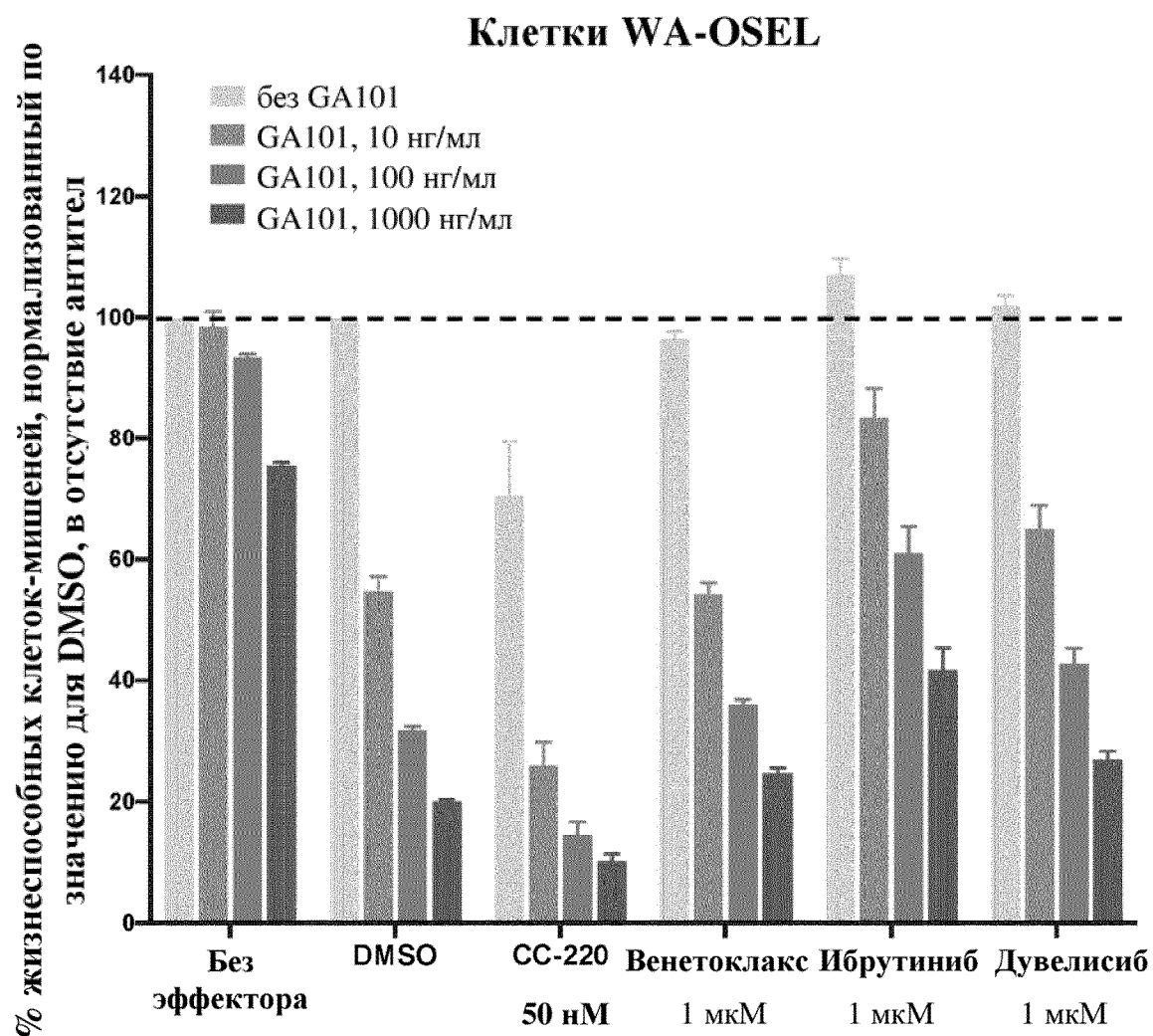


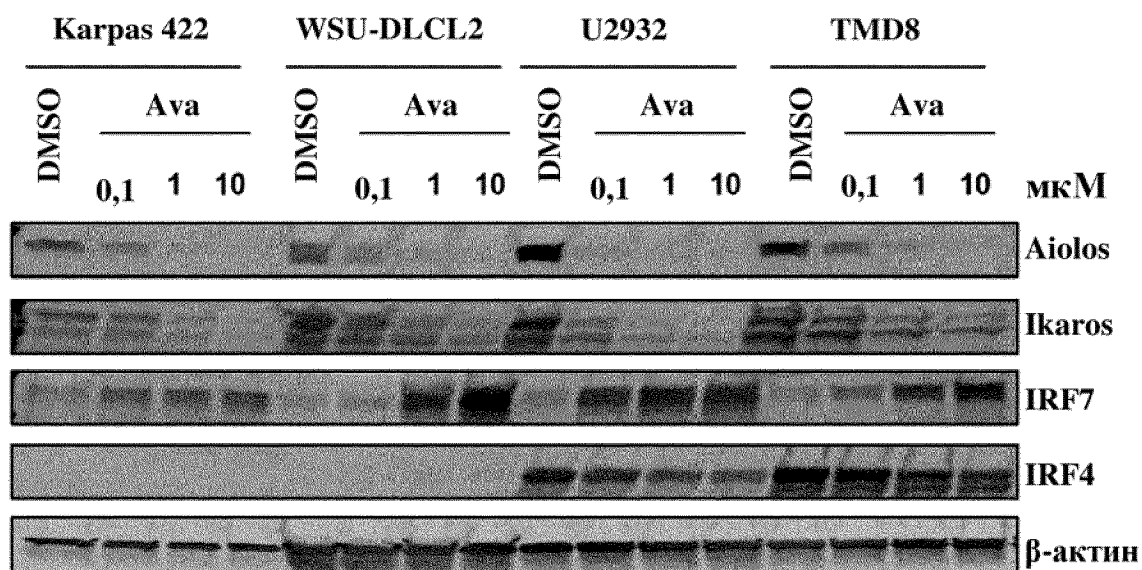
ФИГ. 4



ФИГ. 5

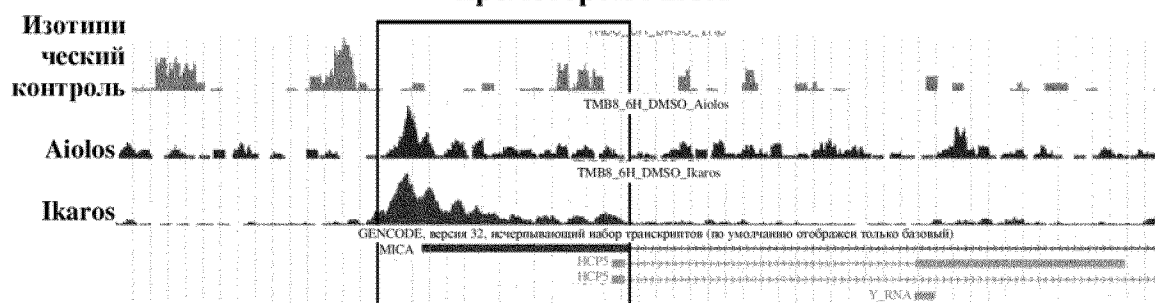
Клетки MEC2**ФИГ. 6А**

**ФИГ. 6В**



ФИГ. 7А

Результаты ChIP-seq в отношении Aiolos и Ikaros демонстрируют связывание с промотором MICA



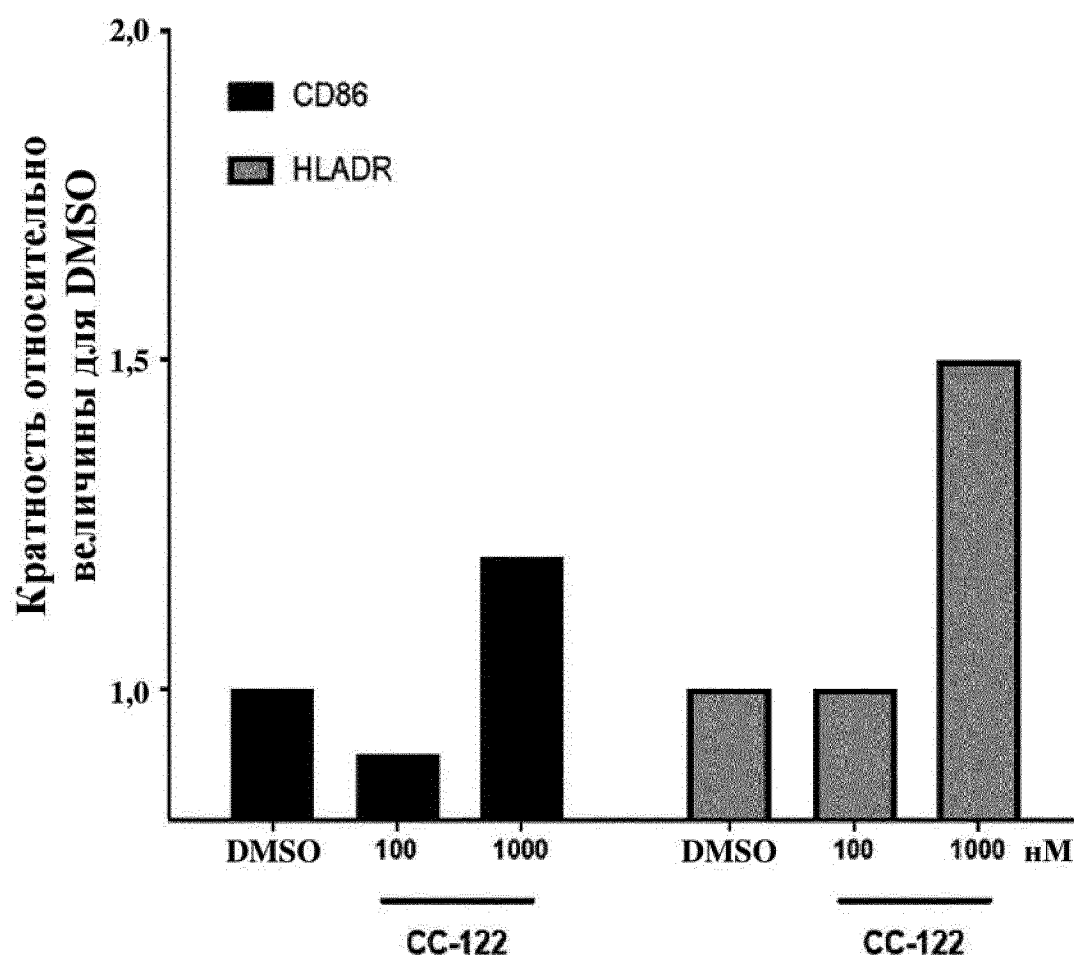
ФИГ. 8

ФИГ. 9А

Ген	Результаты ChIP-seq в отношении AIOLOS/IKAROS	Ген	Результаты ChIP-seq в отношении AIOLOS/IKAROS
HLA.A	++	B2M	++
HLA.B	++	CIITA	+
HLA.C	++	CD74	+
HLA.DMA	++	CD274	++
HLA.DMB	++	CD40	++
HLA.DOA	++	CD80	++
HLA.DOB	+	CD86	++
HLA.DPA	+	CD54	++
HLA.DPB	+	CD58	+
HLA.DQA	-	MICA	++
HLA.DRA	++	MICB	+
HLA.DRB1	++	TAP1	+
HLA.DRB5	++	LMP2	++
		LMP7	+

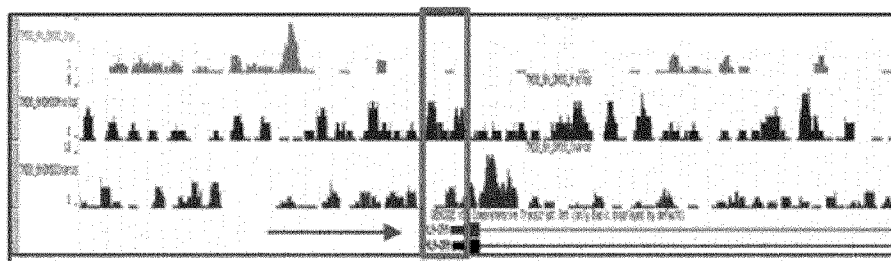
ФИГ. 9В

Клетки TMD8

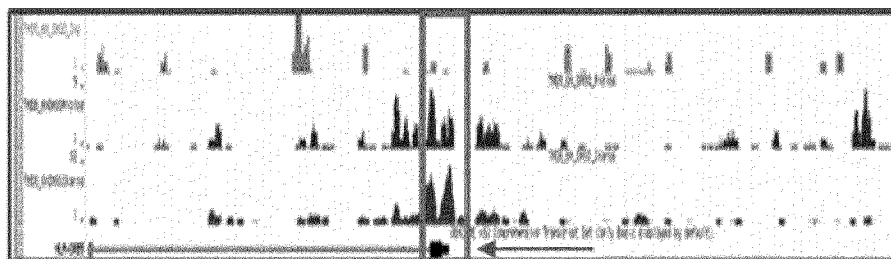


ФИГ. 10А

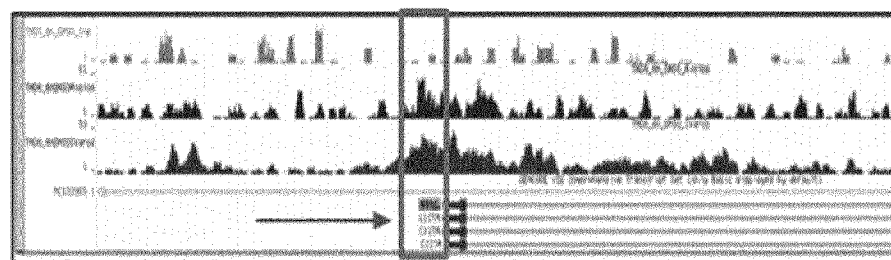
HLA-DRA



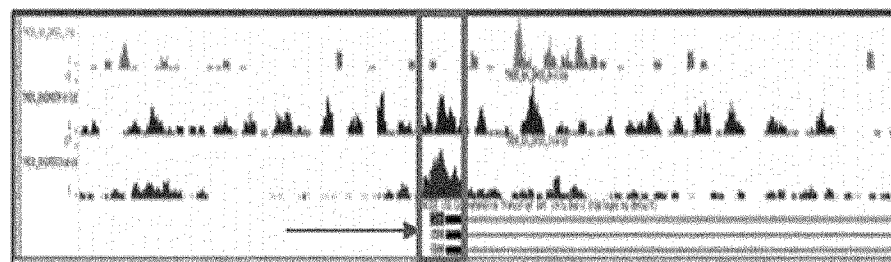
HLA-DRB



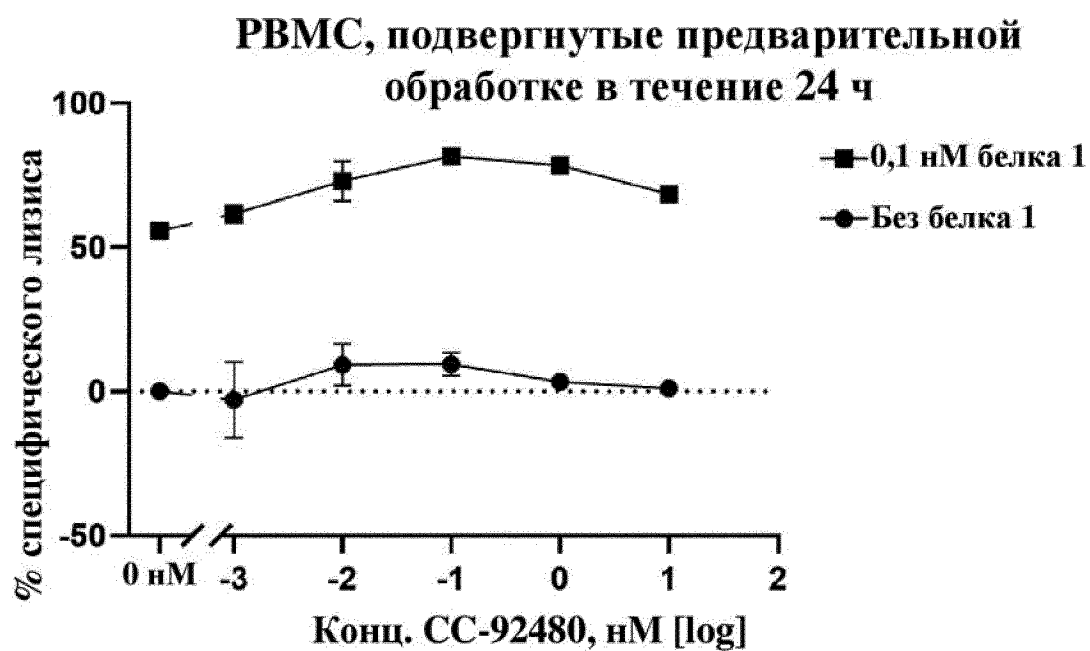
CIITA

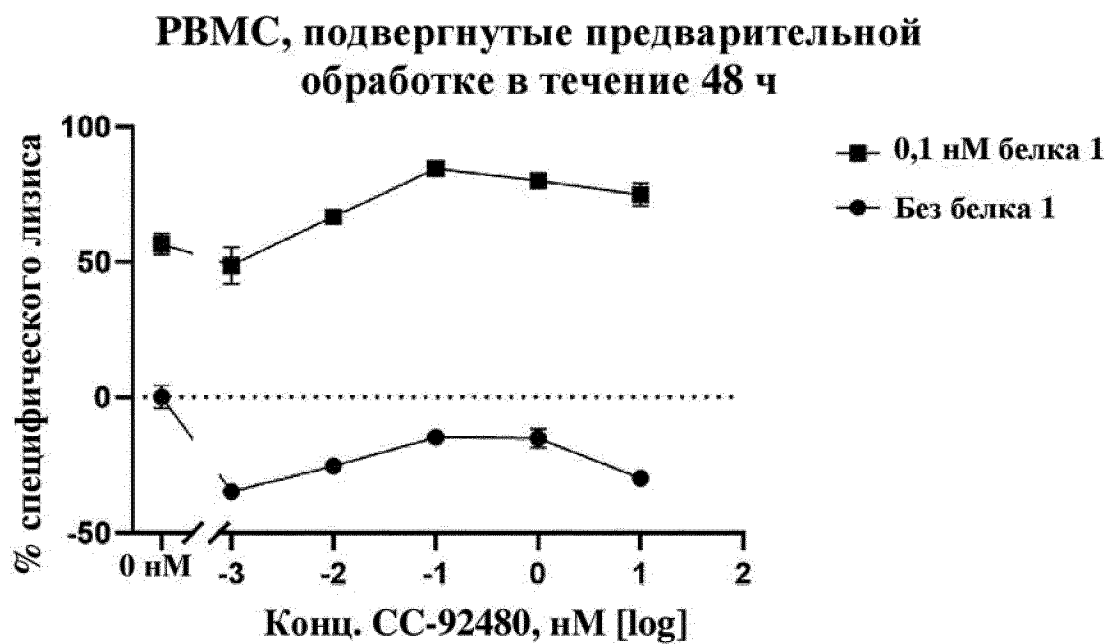


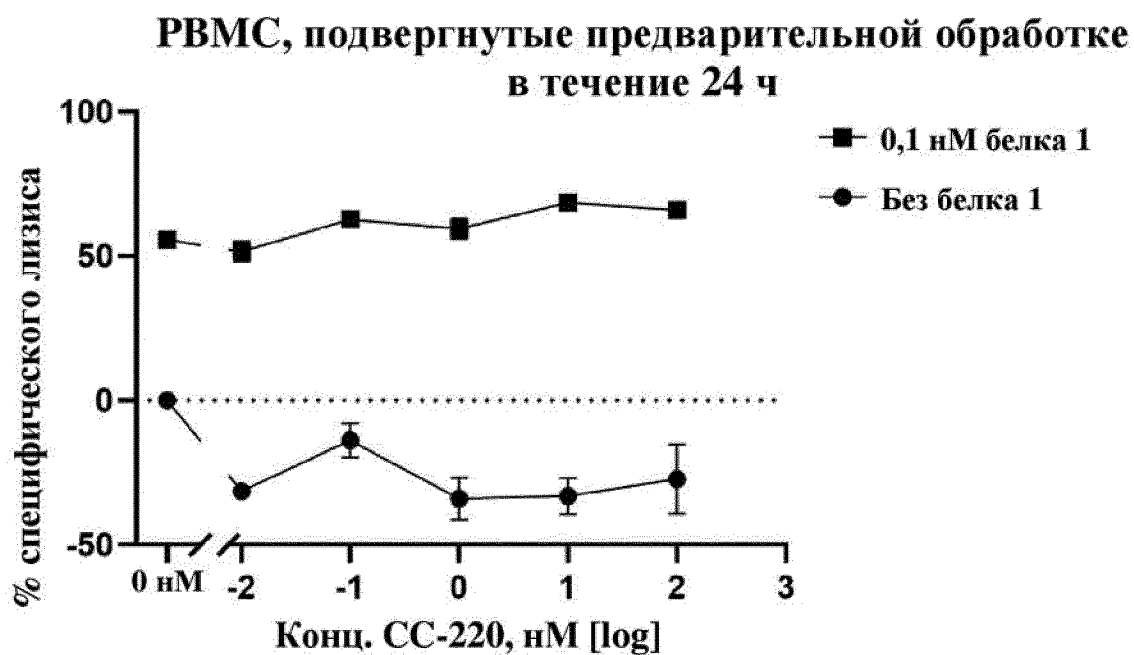
CD86

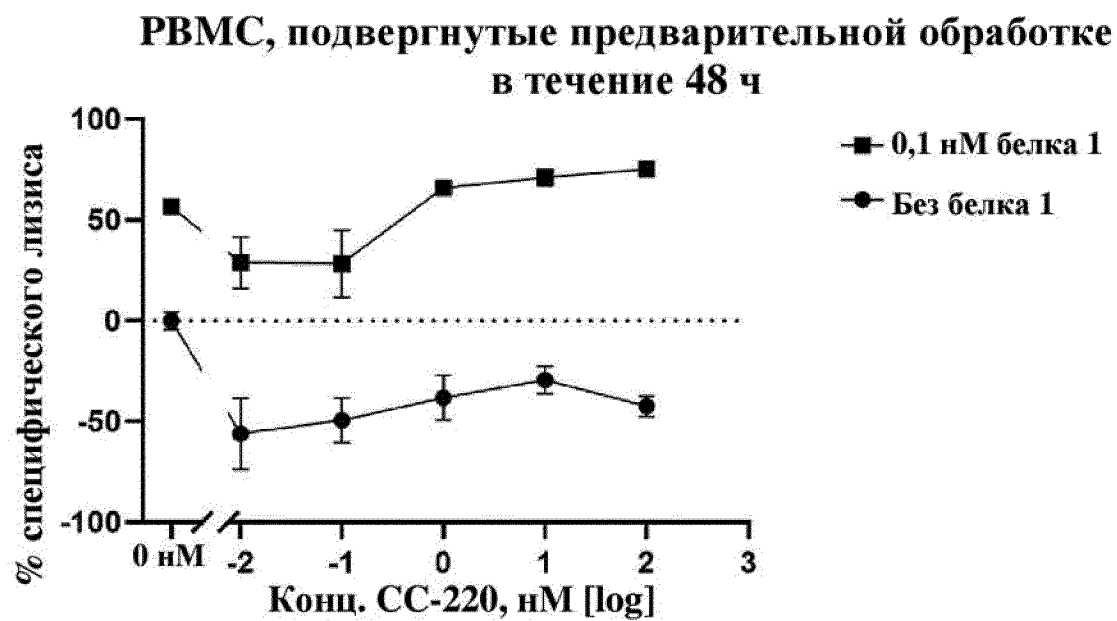


ФИГ. 10В

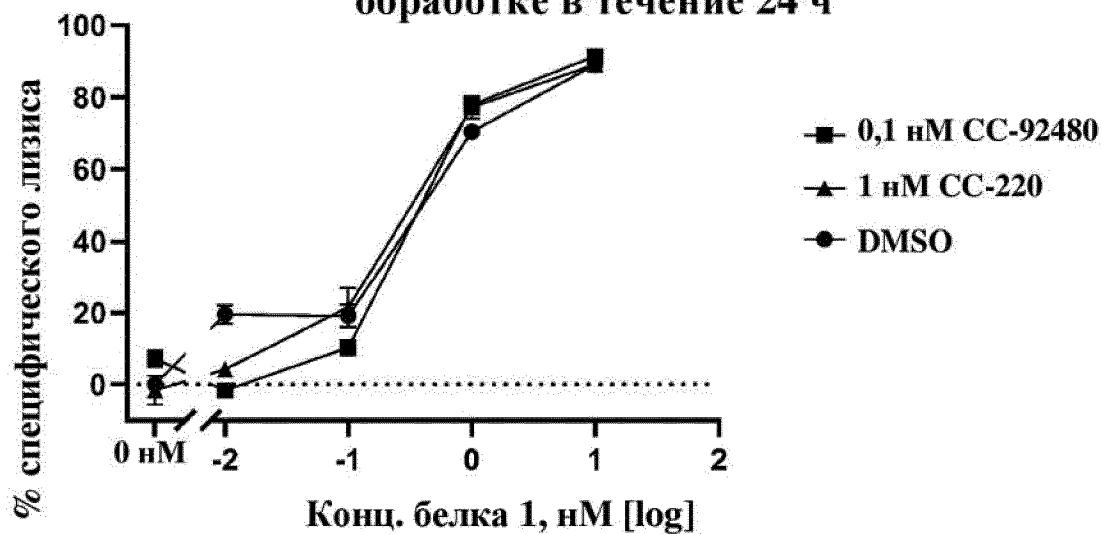
**ФИГ. 11А**

**ФИГ. 11В**

**ФИГ. 12А**

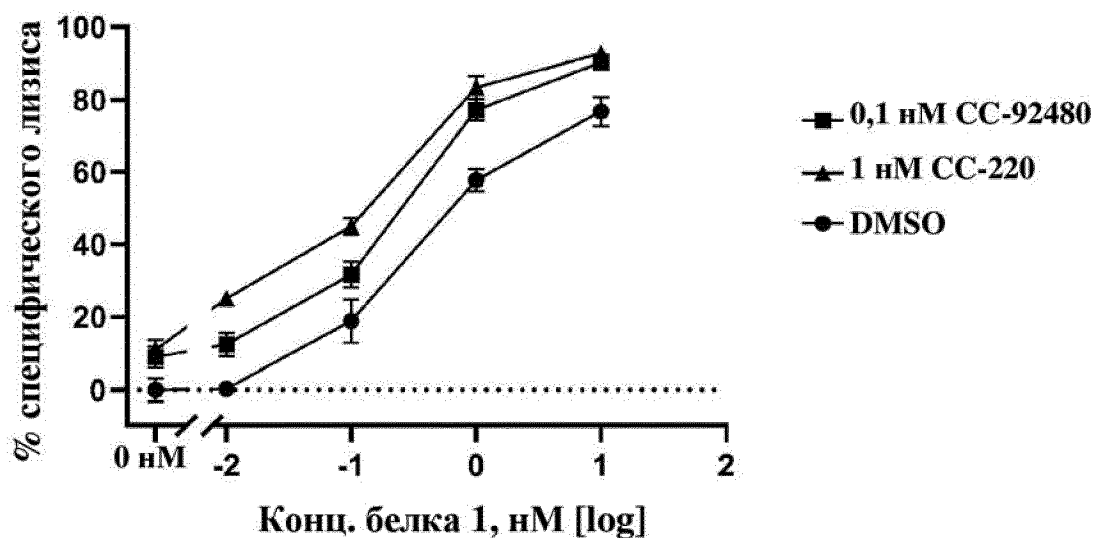
**ФИГ. 12В**

**РВМС, подвергнутые предварительной
обработке в течение 24 ч**



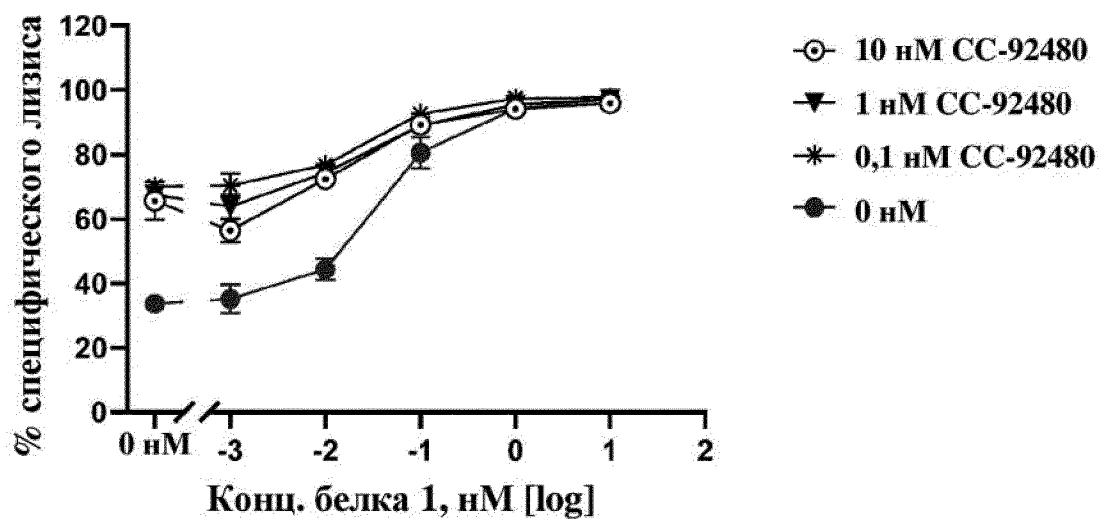
ФИГ. 13А

**РВМС, подвергнутые предварительной
обработке в течение 48 ч**



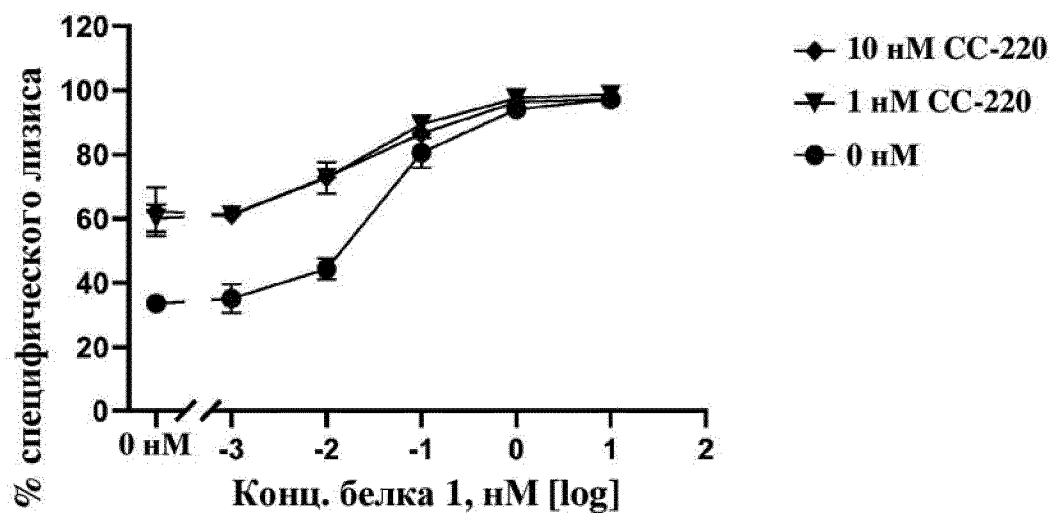
ФИГ. 13В

Предварительная обработка с помощью СС-92480



ФИГ. 14А

Предварительная обработка с помощью СС-220



ФИГ. 14В

